

WERTIGKEIT DER
FEINNADELASPIRATIONSZyTOLOGIE
ZUR DIAGNOSE PATHOLOGISCHER
VORGÄNGE NACH ALLOGENER
NIERENTRANSPLANTATION

Erika Rössler

Diss. München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM INSTITUT FÜR CHIRURGISCHE FORSCHUNG
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

(Vorstand: Prof. Dr. Dr. W. Brendel) an der Chirurgischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. K. Peter) der Universität

WERTIGKEIT DER FEINNADELASPIRATIONSCYTOLOGIE ZUR DIAGNOSE PATHO-
LOGISCHER VORGÄNGE NACH ALLOGENER NIERENTRANSPLANTATION.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rössler Erika
aus
Kaufbeuren

München 1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. vet. C. Hammer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Brendel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 1. 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Verwendete Abkürzungen

AC	<u>A</u> spirations <u>c</u> ytologie
ALG	<u>A</u> nti <u>l</u> ymphozyte <u>n</u> globulin
AR	<u>A</u> kute zelluläre <u>R</u> eaktion
ATN	<u>A</u> kute <u>T</u> ubulus <u>n</u> ekrose
B-Zellen	<u>B</u> ursaabhängige Zellen
CI	<u>C</u> orrected <u>I</u> ncrement
die	<u>T</u> ag
FNB	<u>F</u> einnadel <u>b</u> iopsie
FNAC	<u>F</u> einnadel <u>a</u> spirations <u>c</u> ytologie
g	<u>E</u> rdbeschleunigung
HLA	<u>H</u> uman <u>L</u> eucocyte <u>A</u> ntigens
kg	<u>K</u> ilogramm
KG	<u>K</u> örpergewicht
LD-Antigen	<u>L</u> ymphocyte <u>D</u> erived Antigen
mg	<u>M</u> illigramm
ml	<u>M</u> illiliter
min	<u>M</u> inute
µl	<u>M</u> ikroliter
µm	<u>M</u> ikrometer
SD-Antigen	<u>S</u> erum <u>D</u> erived Antigen
T-Zellen	<u>T</u> hymusabhängige Zellen
U	<u>U</u> mdrehung

Erläuterungen

Allogen	Transplantation zwischen genetisch verschiedenen Individuen der gleichen Spezies
Isogen	Transplantation zwischen genetisch gleichen Individuen
Increment	Zuwachsrate der einzelnen Zellpopulationen in der FNAC im Vergleich zum peripheren Blut
Corrected Increment	berichtigte Zuwachsrate der einzelnen Zellpopulationen in der FNAC im Vergleich zum peripheren Blut

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	9
2. Methode und Material	11
2.1. Gewinnung der Zellen	11
2.1.1. Feinnadelbiopsie und Aspiration	11
2.1.2. Peripheres Blut	13
2.1.3. Urin	13
2.2. Bearbeitung der Zellsuspensionen	14
2.2.1. Herstellung der Präparate	14
2.2.2. Färbung nach Pappenheim	16
2.3. Differenzierung der Zellen	17
2.3.1. Mikroskopische Grundlagen	17
2.3.2. Differenzierung der Zellen des peripheren Blutes	18
2.3.3. Differenzierung der Zellen des Feinnadelaspirates	21
2.3.4. Differenzierung des Harnsediments	22
2.4. Kriterien der Beurteilung	23
2.4.1. Erstellung des Increment	23
2.4.2. Erstellung des Corrected Increment	25
2.4.3. Gradeinteilung der Akuten zellulären Abstoßungs- reaktion	26
2.4.4. Zeichen der Akuten Tubulusnekrose	29
2.5. Aufbereitung von Antilymphozytenglobulin	30
2.5.1. Antilymphozytenglobulin	30
2.5.2. Ultrazentrifugation	30

3.	Transplantatreaktionen und Immunsuppressive Therapie	31
3.1.	Grundlagen der Transplantatreaktionen	31
3.1.1.	Allotransplantat und HLA-Antigenität	31
3.1.2.	Andere Histokompatibilitätsantigene	32
3.1.3.	High-Responder, Low-Responder	32
3.2.	Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit	33
3.2.1.	Empfänger-Spender Auswahl	33
3.2.2.	Transfusionsvorbehandlung	33
3.3.	Formen der Transplantatreaktion	34
3.3.1.	Hyperakute Abstoßungsreaktion	34
3.3.2.	Akute zelluläre Abstoßungsreaktion	35
3.3.3.	Chronische interstitielle Transplantatnephritis	36
3.3.4.	Transplantatvaskulopathie	37
3.3.5.	Chronische Transplantatglomerulopathie	37
3.3.6.	Akute Tubulusnekrose	38
3.4.	Immunsuppressive Therapie	39
3.4.1.	Immunsuppression als Basistherapie	39
3.4.2.	Immunsuppression bei akuter Abstoßungsreaktion	41
3.4.3.	Wirkung und Nebenwirkung der Immunsuppressiva	44
4.	Ergebnisse	48
4.1.	Klinische Ergebnisse	48
4.1.1.	Art der Transplantationen	48
4.1.2.	Altersverteilung bei Transplantation	49
4.1.3.	Grunderkrankung der terminalen Niereninsuffizienz	50
4.2.	Experimentelle Ergebnisse	51
4.2.1.	Komplikationen bei Feinnadelbiopsie	51
4.2.2.	Verteilung der Feinnadelbiopsien	51

	Seite
4.2.3. Verteilung der Aspirationscytologie-Ergebnisse	52
4.2.4. Increment bei Abstoßung und Akuter Tubulusnekrose	56
4.2.5. Corrected Increment bei Abstoßung und Akuter Tubulusnekrose	57
4.3. Verlaufsbeobachtungen	58
4.3.1. Zeitpunkt des Auftretens Akuter Abstoßungskrisen	58
4.3.2. Zeitpunkt des Auftretens der Akuten Tubulusnekrose	59
4.3.3. Verlaufsbeschreibung am Beispiel der Patienten F.H. und K.N.	59
4.4. Wertigkeit der Feinnadelaspirationscytologie	64
4.4.1. Gegenüberstellung: FNAC - Klinische Symptome	64
4.4.2. Gegenüberstellung: FNAC - Histologie	66
4.4.3. Gegenüberstellung: FNAC - Transplantatfunktion	70
5. Diskussion	76
5.1. Diskussion der Methode	76
5.1.1. Feinnadelbiopsie	76
5.1.2. Stanzbiopsie als alternative Methode	77
5.2. Diskussion klinischer Ergebnisse	78
5.3. Diskussion experimenteller Ergebnisse	79
5.3.1. Entzündliche Reaktion bei Akuter zellulärer Abstoßung	79
5.3.2. Akute Tubulusnekrose	82
5.3.3. Bewertung der Abstoßungsintensität	82
5.4. Diskussion der Verlaufsbeobachtungen	84
5.4.1. Erste postoperative Phase	84
5.4.2. Beobachtungen an Einzelfällen	85

	Seite
5.5. Diskussion der Wertigkeit der FNAC	86
5.5.1. Wertigkeit im Vergleich: FNAC-Klinische Symptomatik	87
5.5.2. Wertigkeit im Vergleich: FNAC-Histologie	88
5.5.3. Wertigkeit im Vergleich: FNAC-Transplantatfunktion	90
6. Zusammenfassung	92
7. Literaturverzeichnis	93
8. Anhang	107

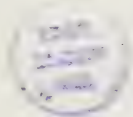
1. EINLEITUNG

Die allogene Nierentransplantation hat sich in den letzten 20 Jahren aus dem experimentellen Stadium zu einem allseits anerkannten klinisch-therapeutischen Verfahren in der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz entwickelt. Aufgrund der, durch die erfolgreiche Transplantation, in hohem Maße gegebenen gesundheitlichen und sozialen Rehabilitation steigt die Zahl derer, die auf ein Nierentransplantat warten zu sehens.

Die Zeit der Entwicklung operativer Techniken, in erster Linie der Anastomosentechnik, ist vorbei. Im Gegensatz dazu sind die immunologischen Probleme derzeit noch nicht völlig gelöst. Die Abstoßungsreaktionen der Transplantatniere bestimmen im wesentlichen den Transplantationserfolg.

In dem Bemühen um eine Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit, wurden zahlreiche immunologische Tests zur Überwachung der zellulären und humoralen Immunität eingesetzt (45, 63). Im postoperativen Verlauf wurden die Verteilungen der B- und T-Lymphozyten im peripheren Blut mit Immunfluoreszenz- und Rosettentechniken (34, 104) verfolgt sowie aufwendige und schwierige Suppressor-Zell-Tests durchgeführt (43a, 68a, 112a). Da die Zellen des peripheren Blutes neben immunologischen auch zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen sowie therapeutischen Einflüssen unterliegen, können die Testergebnisse jedoch nicht als "Abstoßungsspezifisch" interpretiert werden.

Um die "in-situ", d. h. im Nierentransplantat bei Abstoßung sich abzeichnenden Veränderungen beurteilen und die erforderliche Immunsuppression unter Einbeziehung der Prognose abschätzen zu können, wurde die Stanzbiopsie (90) des Transplantats mit der Gewinnung eines Gewebszylinders zur histologischen Aufarbeitung vorgenommen. Aufgrund der nicht unerheblichen Traumatisierung des bei Abstoßung meist ödematös veränderten Organs



und der damit verbundenen Risiken, ist die Stanzbiopsie nicht als Methode der täglichen Diagnostik anwendbar.

Es lag nahe, die Methode der Aspirationscytologie, von Martin und Ellis (82, 108) 1930 erstmals beschrieben und zwischenzeitlich in der Diagnostik maligner Tumoren (25, 70, 105, 112) weiterentwickelt, auf die Abstoßungsdiagnostik zu übertragen. Auf dem Gebiet der Tumorcytologie sind es vor allem die Geschwülste der Prostata (39), der Mamma (122) und der Schilddrüse (35), bei denen die Materialgewinnung durch die Feinnadel erfolgt. Aber auch abdominal (Pankreas) (44, 111), thorakal (Lunge) (125) und retroperitoneal (Niere, Lymphknoten) (126) gelegene Organe werden im Rahmen der Tumordiagnostik "feinnadelbiopsiert".

Unter den Transplantatreaktionen dürfte vor allem die Akute zelluläre Abstoßung (AR) der Aspirationscytologie (AC) zugänglich sein. Sie ist die am erfolgreichsten therapierbare Form der Abstoßung. In der ersten postoperativen Phase führt sie am häufigsten zum Transplantatverlust. Es ist anzunehmen, daß die Feinnadel einige der Infiltrationsherde im Transplantat durchdringt und deren Aspiration eine cytomorphologische Differenzierung und Quantifizierung erlaubt. An den gleichzeitig aspirierten Parenchymzellen sollte es möglich sein, die bereits eingetretene Transplantatschädigung zu beurteilen, bzw. die Akute Tubulusnekrose (ATN) differentialdiagnostisch abzugrenzen.

Mit der Einführung dieser Technik am Transplantationszentrum München wurde in den nachfolgenden Untersuchungen die Wertigkeit der Feinnadelaspirationscytologie bei Akuter Tubulusnekrose und Akuter zellulärer Abstoßung im Hinblick auf Früherkennung, Verlaufsbeurteilung und Therapiebedürftigkeit geprüft.

2. Methode und Material

2.1. Gewinnung der Zellen

2.1.1. Feinnadelbiopsie und Aspiration

Die Transplantatniete wird im linken oder rechten Unterbauch lokalisiert. Sie liegt gewöhnlich extraperitoneal in der Fossa iliaca dextra bzw. sinistra mit end-zu-seit anastomosierten Arterien und Venen distal der Teilungsstelle der Arteria iliaca communis, je nach operationstechnischer und anatomischer Indikation.

Mit Hilfe der Palpation werden vor Durchführung der Feinnadelbiopsie Lage, beide Nierenpole, Größe, Konsistenz und Druckschmerzhaftigkeit bestimmt. Der Wundbezirk wird sorgfältig mit Wundbenzin¹⁾ und Desinfektionslösung²⁾ nach chirurgischen Cautelen gewaschen und mit einem sterilen Lochtuch³⁾ abgedeckt.

Zur Durchführung der Feinnadelbiopsie werden benötigt:

- Lumbalpunktionskanülen⁴⁾ der Größe 22G 3 1/2
- Plastik-Einmalspritzen⁵⁾, 2 ml und 20 ml mit Kanülen⁶⁾
- Camecogriff⁷⁾
- Sterile Handschuhe¹⁰⁾, sterile Kompressen¹¹⁾
- Steriler Pflasterverband¹²⁾

-
- 1) Wundbenzin, Kliniksapotheke
 - 2) Kodan-Tinktur Forte, gefärbt, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt
 - 3) Lochtuch, Sengewald GmbH, Rosenheim
 - 4) Spinal Needle, B-D & Luer-Lok, Becton, Dickinson and Company, Größe 90-7, 22G 3 1/2, Rutherford
 - 5) Einmalspritzen, B Braun, Melsungen
 - 6) Kanülen, Sterikan B Braun, Melsungen
 - 7) Camecogriff, Camecon AB, 8305 Täby, Sweden
 - 8) Tris - Hank'sche Lösung, pH 7,4, Kliniksapotheke
 - 9) Liquemin 5000 E/ml, Kliniksapotheke
 - 10) Handschuhe steril, Feha-taft
 - 11) Kompressen steril, Hartmann
 - 12) Pflasterverband, Kliniksapotheke

In die 20ml Einmalspritze werden 5 ml heparinisiertes Kulturmedium aufgezogen. Der Camecogriff, in den die 20ml Einmalspritze gespannt wird, dient der besseren Führung der Biopsienadel sowie der Aufrechterhaltung eines konstanten Sogs.

Die Biopsienadel wird ohne Lokalanästhesie in das Rindenparenchym, bevorzugt des oberen Nierenpoles, vorgeschoben (53, 117). Die Nadel ist korrekt plaziert, wenn der Nadelkonus pulssynchron kleine Ausschläge zeigt. Beim Einstich durchdringt die Nadel Haut, Unterhautfettgewebe, Bauchmuskulatur und die Nierenkapsel, wobei letztere durch einen Widerstandsverlust spürbar wird. Der Drain der Spinalnael wird gezogen und die im Camecogriff eingespannte Einmalspritze aufgesetzt. Unter Sog wird die Nadel unter leichtem Vibrieren und mehrmaligen Auf- und Abbewegungen schließlich zurückgezogen. Dies führt zur Aspiration von ca. 10 μ l repräsentativer Einzelzellen, suspendiert in 5 ml heparinisiertem Kulturmedium. Um auch in der Biopsienadel haftendes Material zu gewinnen, wird diese mehrmals in der Kanülenhülse gespült. Die Einstichstelle wird mit einem sterilen Pflasterverband versehen.

Die aspirierten Zellen entstammen dem Nierenparenchym, welches bei zellulärer Transplantatreaktion mit Infiltrationsherden immunkompetenter Entzündungszellen durchsetzt ist. Ein "blutiger Hintergrund" ist aufgrund des stark perfundierten Transplantats nahezu immer gegeben.

Wird die Einstichstelle distal der Operationsnarbe gewählt, so ist die Feinnadelbiopsie kaum schmerzhaft. Beim Eingehen proximal der Operationsnarbe ist der Schmerz einer Venenpunktion vergleichbar.

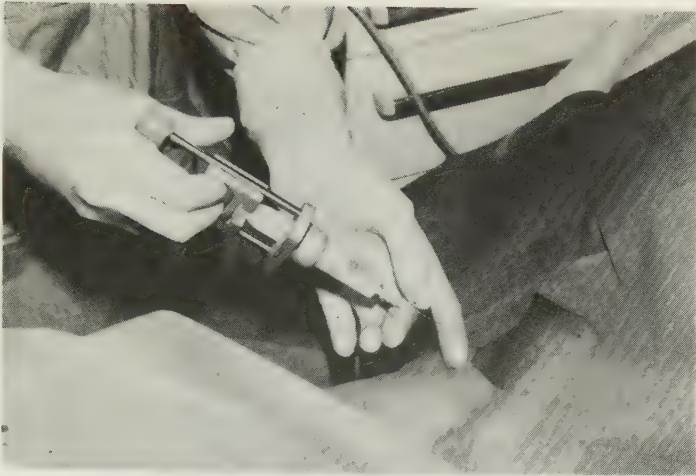


Abbildung 1: Durchführung der Feinnadelbiopsie

2.1.2. Peripheres Blut

Die desinfizierte Fingerbeere wird mit einem Stilet¹⁾ gestochen. Ein Tropfen peripheren Blutes wird in eine Einmalspritze aufgenommen, die 2 ml heparinisiertes Kulturmedium enthält. Ein weiterer Tropfen wird auf einem entfetteten und beschrifteten Objektträger²⁾ ausgestrichen und luftgetrocknet (9,119).

2.1.3. Urin

Jeder Patient wird nach durchgeführter Feinnadelbiopsie aufgefordert, frisch gelassenen Mittelstrahlurin in einem Reagenzglas³⁾ abzugeben, sofern nicht totale Anurie besteht.

1) Stilet, Kliniksapotheke

2) Objektträger, 76 x 26 mm, R. Langenbrinck, Emendingen

3) Reagenzglas, Plastik, Kliniksapotheke

2.2. Bearbeitung der Zellsuspensionen

2.2.1. Herstellung der Präparate

Je Patient werden sechs Objektträger¹⁾ mit Datum und Patientennummer beschriftet; je 2 für die Zellsuspension des Feinnadelaspirats, 2 für das periphere Blut und 2 für das Harnsediment. Die entfetteten Objektträger werden mit einem speziell perforierten Filzkarton²⁾ belegt und zusammen mit der entsprechend aufgesetzten Küvette in die Cytozentrifuge³⁾ gespannt, wobei die Austrittsöffnung der Küvette über dem ausgestanzten Loch des Filzkartons zu liegen kommt.

Das Zellmaterial wird in Reagenzgläser gespritzt und durch Schütteln resuspendiert. Feinnadelaspirat und peripheres Blut werden in der Neubauer-Zählkammer⁴⁾ im Hellfeld-Mikroskop⁵⁾ bei 10facher Vergrößerung ausgezählt und entsprechend auf eine Zellzahl von 5×10^5 Zellen eingestellt. Der Urin wird zur Gewinnung des Harnsediments bei 1200 U/min 5 Minuten zentrifugiert⁶⁾ und der Überstand verworfen.

Mittels Eppendorfpipette⁷⁾ werden 200 µl einer jeden Probe in die entsprechenden Küvetten der Cytozentrifuge übertragen und bei 500 U/min 5 Minuten zentrifugiert. Dies entspricht 300 x g. Die Zellen kommen danach alle in einer rund begrenzten Anhäufung auf dem Objektträger zu liegen. Dagegen wird die Flüssigkeit, bestehend aus geringfügig Serum, Gewebswasser und vorwiegend heparinisiertem Kulturmedium von dem Karton aufgesogen. Die Präparate werden nun 30 Minuten luftgetrocknet.

1) Objektträger, 76 x 26 mm, R. Langenbrinck, Emendingen

2) Filter Cards, Cat.No. 599 x 45, Shandon

3) Cytozentrifuge mit Küvetten, Cytospin 1, Shandon, Labor-technik GmbH Frankfurt

4) Neubauer-Zählkammer, bezogen über Fa. Empfenzeder, München

5) Hellfeld-Mikroskop, Fa. Zeiss

6) Zentrifuge Rotanda S für Zentrifugation bis 4500 U/min. Fa. Hettich, Tuttlingen

7) Eppendorf-Pipette 5130, Eppendorf Gerätebau, Netheler + Hinz GmbH, Hamburg

Abbildung 2: Cytozentrifuge



2.2.2. Färbung nach Pappenheim

Das Ausstrichpräparat und die Cytozentrifugenpräparate werden aufgrund der im Vordergrund des Interesses stehenden Leukozyten durch die panoptische Färbung nach Pappenheim differenzierbar gemacht (9, 119). Die Pappenheim-Färbung besteht aus May-Grünwalds-Stammlösung¹⁾ und Giemsa-Lösung²⁾. Die Verwendung von basischen (Methylenblau, Azur II) und sauren (Eosin) Farbstoffen erlaubt eine gute morphologische Zellbeurteilung.

Die Präparate werden randfrei und waagrecht auf eine Färbekbank³⁾ gelegt und mit konzentrierter May-Grünwalds-Stammlösung überschichtet. Dies bewirkt die Fixierung der Zellen. Nach 3 Minuten werden die Präparate mit Aqua bidest⁴⁾ übergossen, sodaß eine Verdünnung der May-Grünwalds-Stammlösung eintritt. Nach einer Minute Einwirkzeit wird die Flüssigkeit abgekippt. Anschließend werden die Präparate mit neu filtrierter Giemsa-Färbelösung (1 Volumenanteil Giemsa-Stammlösung auf 20 Volumenanteile Aqua bidest) überschichtet. Nach 20minütiger Färbezeit wird mit reichlich Aqua bidest nachgespült und die Präparate werden zum Lufttrocknen schräggestellt.

Die angetrockneten Farbspuren der Präparatrückseite werden mit Salzsäure-Äthanol-Lösung⁵⁾ abgewischt. Ein Deckplättchen⁶⁾ wird mit Eukitt⁷⁾ auf die Cytozentrifugenpräparate geklebt, um eine wiederholte Betrachtung zu ermöglichen.

1) May-Grünwalds-Stammlösung, E. Merck, Darmstadt, bezogen über Fa. Empfenzeder, München

2) Giemsa-Lösung, E. Merck, Darmstadt, bezogen über Fa. Empfenzeder, München

3) Färbekbank,

4) Aqua bidest aus der zentralen Zuleitung

5) Salzsäure-Äthanol 0,75 %, Fa. Empfenzeder, München

6) Deckplättchen aus Glas, 18 x 18 mm, Fa. Menzel, bezogen über Fa. Empfenzeder, München

7) Eukitt, O. Kindler, Freiburg i. Br.

2.3. Differenzierung der Zellen

2.3.1. Mikroskopische Grundlagen

Die Zelldifferenzierung erfolgt mit einem Universal-Mikroskop¹⁾. Die auszuzählenden Zellen werden durch Eintippen in den Zählapparat²⁾ registriert.

Zunächst verschafft sich der Betrachter mit dem 10er Objektiv bei 120facher Vergrößerung einen Überblick von dem jeweiligen Präparat. Nach Aufsuchen einer geeigneten repräsentativen Region wird entweder bei 400facher Vergrößerung gemustert oder Immersionsöl aufgetropft, das Immersionsobjektiv in den Strahlengang gedreht und bei 1200facher Vergrößerung differenziert. Bei Scharfstellung an der Mikrometerschraube wird das jeweilige Präparat mäanderförmig abgefahren. Besonders bei geringer Erfahrung ist die Zelldifferenzierung bei 1200facher Vergrößerung zu empfehlen. Zugrundegelegt werden hämatologische und cytologische Kriterien.

Es werden je 3 x 100 Zellen des Ausstrichpräparates und des Cytozentrifugenpräparates des peripheren Blutes ausgezählt. Im Feinnadelaspirationspräparat werden ebenfalls 3 x 100 weiße Blutzellen differenziert und die dabei gleichzeitig ins Blickfeld tretenden Nierenparenchymzellen gesondert registriert und beurteilt. Eine repräsentative, bewertbare Feinnadelbiopsie muß 10 bis 30 % Parenchymzellen enthalten.

Das Harnsediment wird qualitativ und semiquantitativ auf Parenchymzellen, Epithelien, Entzündungszellen und Bakterien untersucht.

1) Zeiss Mikroskop, Standard 18

2) Zählapparat, Leucodiff 600, Instrumentation laboratory, Boskamp GmbH

2.3.2. Differenzierung der Zellen des peripheren Blutes

Bei der Erstellung des Differentialblutbildes berücksichtigt man normale mononukleäre Zellen der Myelo- und Lymphopoese bzw. ihrer aktivierten Formen (9, 64, 66, 119).

Metamyelozyten (Juvenile): Die Zellgröße beträgt 12 - 16 µm. Der Zellkern ist länglich, wurstförmig gewunden, mit beginnender Pyknose und grobscholligem Chromatin, das sich rötlich-violett anfärbt. Das Cytoplasma ist blaßrosa tingiert und weist entsprechend der Funktion spezifische neutrophile, basophile oder eosinophile Granula auf. Diese bedingen die Einteilung in neutrophile, basophile und eosinophile Metamyelozyten.

Stabkernige Granulozyten: Die Zellgröße liegt zwischen 10 und 15 µm. Der Zellkern ist stabförmig, unregelmäßig gebogen mit Schnürfurchen bis zu 1/3 der durchschnittlichen Kerndicke. Das Chromatin ist grobkörnig bis schollig strukturiert und färbt sich rötlich-violett. Das Cytoplasma ist blaßrosa mit feinen Granula. Differenziert werden je nach Granulation neutrophile, basophile und eosinophile stabkernige Granulozyten.

Neutrophile, Segmentkernige Granulozyten: Die Zellgröße beträgt 10 - 15 µm. 2 bis 5 Segmente des Zellkerns sind über fadenförmige Brücken miteinander verbunden. Das Chromatin ist grobkörnig bis grobschollig und färbt sich rötlich-violett. Das Cytoplasma ist blaßrosa mit neutrophilen Granula, die bei toxischer Granulation deutlich grau-blau in Erscheinung treten.

Eosinophile Granulozyten: Die Zellgröße variiert zwischen 11 und 16 µm. Der Zellkern wird von 2 - 3 Segmenten gebildet, die fadenförmig miteinander verbunden sind. Das Chromatin ist rötlich-violett und pyknotisch. Das hellrosa Cytoplasma ist mit zahlreichen kleinen orange-roten, bläschenartigen Granula angereichert.

Basophile Granulozyten: Die Zellgröße schwankt zwischen 9 und 14 μm . Der Zellkern weist meist 2 - 3, über Kernbrücken miteinander in Verbindung stehende Segmente auf. Das hellrosa Cytoplasma ist dicht angereichert mit tief blauen Granula, die zum Teil den Zellkern überlagern.

Kleine Monozyten: Die Zellgröße beträgt ca. 15 μm . Der Zellkern ist oval- bis wurstförmig mit feinretikulärer Struktur. Er liegt meist zentral. Das mäßig vorhandene Cytoplasma ist matt bläulich-grau.

Große Monozyten: Die Zellgröße beläuft sich auf ca. 20 μm . Der Zellkern ist vorwiegend nierenförmig und randständig, zum Teil aber auch vielgestaltig gelappt. Das reichlich vorhandene Protoplasma färbt sich graublau und weist häufig Vakuolen auf.

Kleine Lymphozyten: Die Zellgröße erstreckt sich von 7 - 10 μm und hat eine runde Gestalt. Der bohnenförmige Zellkern färbt sich tief dunkelblau und füllt nahezu die Zelle aus. Das Chromatin ist dicht, rissig oder retikulär strukturiert. Der meist nur einseitig schmal vorhandene Protoplasmasaum ist deutlich basophil.

Große Lymphozyten: Die Zellgröße beträgt 10 - 16 μm . Der ovale Zellkern ist meist exzentrisch gelegen; er weist ein kompakt schollig-retikulär strukturiertes Chromatin auf. Das Cytoplasma ist reichlich vorhanden und im Vergleich zum Kleinen Lymphozyten intensiver basophil. Kleinste Vakuolen bedingen eine perinukleäre Aufhellung.

Große Granulierte Lymphozyten: Die Größe dieser Zellen liegt zwischen 15 und 18 μm . Der Zellkern ist meist nierenförmig mit schollig-retikulärem Chromatin. Im Bereich der Kerneinbuchtung tritt neben einer perinukleären Aufhellung eine azurophile Granulation auf. Diese Zellen entsprechen mit großer Wahrscheinlichkeit den natürlichen Killer Zellen.

Plasmazellen: Die Zellgröße liegt zwischen 7 und 15 μm . Der Zellkern zeigt eine sehr dichte radspeichenartige Struktur bei meist exzentrischer Lage. Das Cytoplasma ist tiefblau, überwiegt mengenmäßig gegenüber dem Zellkern und ist ohne Granulation. Eine perinukleäre Aufhellungszone ist deutlich abgrenzbar. Vakuolen sind häufig vorhanden.

Lymphatische Reizformen: Die Zellen haben einen Durchmesser von 10 - 18 μm . Es erfolgt eine Auflockerung der scholligen Chromatinstruktur des Zellkerns gegenüber den Lymphozyten. Gelegentlich werden Nukleoli erkennbar. Ebenso nimmt das Cytoplasma zu, wird weitläufig und stärker basophil. Die Lymphatischen Reizformen werden den Monozyten ähnlich, sind jedoch von diesen aufgrund des scholligen Chromatins und des basophil angefärbten Plasmas abzugrenzen.

Lymphoblasten: Bei starker Stimulation erfolgt eine Transformation der Lymphozyten zu Lymphoblasten mit Zunahme der Zellgröße bis zu 30 μm . Der rundliche, große Kern zeigt eine aufgelockerte Struktur. Ein hell bläuliches Cytoplasma läßt einen T-Zell-Blasten vermuten.

Plasmablasten: Die Zellen entsprechen morphologisch im wesentlichen den Lymphoblasten. Die Zuordnung erfolgt aufgrund des intensiv basophil, tiefblauen Cytoplasmas.

2.3.3. Differenzierung der Zellen des Feinnadelaspirates

Die mikroskopische, cytologische Befundung des Feinnadelaspirates erfolgt in gleicher Weise wie die Erstellung des Differentialblutbildes. Die typischen mononukleären Zellen des peripheren Blutes, wie unter 2.3.2. ausgeführt, treten hier ebenso in Erscheinung, wenn auch in differierender Verteilung. Dies ist sowohl im Rahmen einer immer vorhandenen Blutaspiration der parenchymatösen, stark perfundierten Transplantatniere, als auch im Hinblick auf eine Infiltration des Transplantates mit Entzündungszellen bei abstoßungsbedingter Transplantatreaktion zu verstehen.

Darüberhinaus sind die Parenchymzellen der Transplantatniere (53, 57) zu differenzieren, als da sind:

Endothelzellen: Sie entstammen mittleren und kleineren Gefäßen des Transplantates, meist Kapillaren. Der Zelldurchmesser beträgt bis zu 30 µm. Der rundlich bis oval geformte Kern färbt sich zart rötlich-violett, das Chromatin ist grobkörnig locker strukturiert mit bis zu 4 deutlich sichtbaren Nukleoli. Das Cytoplasma ist weitläufig, zart rosa und die Zellgrenzen teilweise nicht eindeutig abgrenzbar.

Proximale Tubuluszellen: Die Zellgröße der Tubuluszellen des proximalen Konvoluts entspricht in etwa jener großer Lymphozyten. Der Zellkern ist dunkel basophil, das Chromatin netzig strukturiert mit deutlich abgrenzbaren Nukleoli. Der Zellkern ist meist exzentrisch basal gelegen. Das Cytoplasma färbt sich tief basophil; es ist feinkörnig strukturiert.

Distale Tubuluszellen: Die Zellgröße beträgt 20 - 25 µm. Im Vergleich zu der Tubuluszelle des proximalen Konvoluts ist die distale Tubuluszelle sowohl im Cytoplasma, als auch im Zellkern heller basophil; Zellkern und Cytoplasma sind vergleichsweise ausladender. Der Zellkern ist meist zentral gelegen und weist eine aufgelockerte Chromatinstruktur mit deut-

lichen Nukleoli auf. Aufgrund der teilweise vorhandenen azurophilen Granulation des Cytoplasmas werden große granulierte und große nicht granulierte Tubuluszellen differenziert.

Gewebsmakrophagen: Der Zelldurchmesser beträgt 15 - 25 μm . Der Zellkern ist groß, meist gebuchtet, gelappt oder polymorph; er ist locker strukturiert. Neben chromatinarmen Bereichen finden sich Verdichtungszone, sowie häufig Vakuolen. Das Cytoplasma ist meist unregelmäßig begrenzt; es färbt sich hellgrau bis leicht violett und zeigt rötliche Granula. Cytoplasmatische Einschlußkörper und Vakuolen sind typisch und entsprechen phagozytiertem Zellmaterial (54, 55, 117).

2.3.4. Differenzierung des Harnsediments

Die cytomorphologische Untersuchung des Harnsediments (30, 109) wird im Hinblick auf eine Histurie, Hämaturie und Pyurie semi-quantitativ durchgeführt. Differenziert werden, wie in 2.3.2. und 2.3.3. ausgeführt, alle im Sediment sich befindenden Formen der Leukozyten und Tubuluszellen. Ferner sind die Epithelien der ableitenden Harnwege, die Urothelzellen, sowie Erythrozyten und Bakterien zu beurteilen.

Epithelien: Die Zellgröße beträgt ca. 15 μm . Der rundliche Zellkern ist zentral gelegen und weist deutlich erkennbar Nukleoli auf. Das Cytoplasma färbt sich hellrosa.

Erythrozyten: Die Zellgröße beträgt durchschnittlich 7 μm . Es handelt sich um kernlose, bikonkave, scheibchenförmige Zellen mit homogener intensiver Rotfärbung und scharfer Kontur. Gelegentlich zeigen die Erythrozyten infolge Schrumpfung Stechapfelform.

Bakterien: Bakterien zeigen bei der Färbung nach Pappenheim eine tief blaue Farbe. Sie liegen sowohl intra- als auch extrazellulär. Eine genaue Zuordnung ist bei dieser Färbung nicht möglich; allenfalls lassen Form und Anordnung eine vage Vermutung zu. Beim Auftreten einer Bakteriurie wird eine gezielte bakteriologische Untersuchung veranlaßt.

Die Intensität des Harnsedimentbefundes wird mit leichtgradig, mittelgradig und massiv semiquantitativ beschrieben.

Die Dokumentation der erhaltenen Ergebnisse aus Feinnadelaspirat, peripherem Blut und Harnsediment erfolgt im Befundbogen entsprechend Abbildung 3. Der Befund wird ohne Kenntnis des Patientennamens und dessen klinischer Daten erstellt. An dem, der Feinnadelbiopsie folgenden Tag, werden die klinischen Daten vom Stationsarzt in den Befundbogen eingetragen und dieser zurückgeschickt.

2.4. Kriterien der Beurteilung

2.4.1. Erstellung des "Increment"

Die prozentual ausgezählten Zellen des peripheren Blutes als auch des Feinnadelaspirats werden tabellarisch festgehalten. Bei Subtraktion der Zellpopulationen des peripheren Blutes von jenen des Feinnadelaspirates errechnet sich das sogenannte Increment als Zuwachsrate der einzelnen Zellpopulationen in der Feinnadelaspirationscytologie. Damit wird der tatsächliche Unterschied der im Blut zirkulierenden Zellen zu den im Transplantat angereicherten mononukleären Populationen zum Ausdruck gebracht. Das Increment läßt auf das Ausmaß der immunologischen Reaktionslage im Transplantat schließen. (57)

Das Ausstrichpräparat des peripheren Blutes stellt den Kontrollwert des Cytozentrifugenpräparates des peripheren Blutes dar.

Abbildung 3: Befundbogen zur Dokumentation des Differentialblutbildes, der Feinnadelaspirationscytologie, des Harnsediments und klinischer Daten

Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Großhadern

FNB Nr 135 PAT G.H. DATUM 5.2. 81
TPL.DAT. 10.1.81 FUNKTIONSBEGINN: P.OP. DIALYSE JA NEIN

KLIN. BEFUND: TEMP.: 37°C RR:120/70 MMHG TRANSPLANTAT:
LEUKOPENIE (<4000) JA NEIN

	VORGESTERN	GESTERN	HEUTE	BES.: STANZBIOPSIE: JA NEIN
KREATININ	5.6	4.6	4.0	ING:
URINPROD.	790 ml	1000 ml	-	ANGIO.:
AZATHIOP.				Urinkultur: steril
METHYLPR.	100 mg	100 mg	100 mg	
ALG	40 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	

FN- Ergebnisse: ID.No. 2340635810 BIOPSIE No 135 DAT. 5.2.81

	LB	PB	Pc	Ly	X	PNM				Stb	Mo	Mp	EZ	TZ
						Juv	Neu	Eos	Bas					
FNB				17		70	8			5			11	14
Blut				9		73	3			3				
Urin						+								

Bemerkung:

2.4.2. Erstellung des Corrected Increment

Aufgrund der von P. Häyry et al (55) retrospektiv bei 1000 Feinnadelbiopsien durchgeführten Ergebnisanalyse, ist bekannt, daß bei zellulärer Transplantatinflammation vermehrt aktivierte mononukleäre Zellen in Erscheinung treten, teilweise das Bild beherrschen sowie in ihrem zeitlichen Verlauf unterschiedliche Verteilungsmuster aufweisen. Dies veranlaßte zu einer Gewichtung der einzelnen Zelltypen im Increment entsprechend ihrer geschätzten immunologischen Potenz. Durch Multiplikation des Increment der einzelnen Zellpopulationen mit dem jeweiligen Faktor (Abb. 4) wird das Corrected Increment als berichtigte Zuwachsrates der einzelnen Zellpopulationen in der Feinnadelaspirationscytologie gebildet.

Auf diese Weise lassen sich Ausmaß und Verlauf der zellulären Transplantatreaktion quantitativ und qualitativ genauer erfassen.

Abbildung 4: Berechnung des Corrected Increment durch Multiplikation des Increment der einzelnen Zellpopulationen mit dem Faktor der geschätzten immunologischen Potenz

Lymphoblast	x	1,0
Plasmablast	x	1,0
Lymphozyt	x	0,1
Monozyt	x	0,2
Makrophage	x	1,0

Granulozyten werden derzeit nicht in die Berechnung des Corrected Increment miteinbezogen.

2.4.3. Gradeinteilung der Akuten zellulären Abstoßungsreaktion

Die Akute zelluläre Abstoßungsreaktion (AR) läßt in aller Regel einen zeitlichen Verlauf erkennen. Dieser ist charakteristisch durch die Fluktuation der Anzahl als auch des Typs an Inflammationszellen im Transplantat. Das Vorherrschen bestimmter immunologisch aktiver Zelltypen im Increment erlaubt so die Einteilung der Akuten zellulären Transplantatreaktion in Schweregrad 0, 1, 2 und 3 (52, 53, 57, 62).

AR Grad 0. Es sind keine Anzeichen einer Abstoßung nachweisbar. Die Verteilung der Inflammationszellen im Feinnadelaspirat entspricht der des peripheren Blutes. Die Parenchymzellen des Transplantates liegen morphologisch als intakte Einzelzellen vor. Das Harnsediment zeigt keinen pathologischen Befund.

AR Grad 1 zeigt gewöhnlich vermehrt Lymphozyten, einige Lymphoblasten, sowie einige eosinophile Granulozyten im Increment des Feinnadelaspirates. Die Anzahl der ins Blickfeld tretenden Parenchymzellen ist im Vergleich zum Normalbefund mäßig erhöht. Tubuluszellen und Endothelzellen liegen vorwiegend als Einzelzellen und weisen nur teilweise pathologische Veränderungen im Sinne einer Zellschwellung und cytoplasmatischen Vakuolisierung auf.

Im Harnsediment treten vermehrt Lymphozyten und eosinophile Granulozyten sowie intakte oder bereits geringgradig geschädigte Tubuluszellen auf.

AR Grad 2. Das Bild wird beherrscht von normalen sowie aktivierten Lymphozyten. Die Monozyten sind im Anstieg begriffen. Lymphoblasten und eosinophile Granulozyten treten in den Hintergrund. Die Endothelzellen sind deutlich vermehrt. Vakuolisierung und Pyknose des Zellkerns als auch das Auftreten in 2er- und 3er-Zellverbänden sind als Anzeichen der eingetretenen Transplantatschädigung zu werten. Die Anzahl der im Aspirat

befindlichen Tubuluszellen ist deutlich erhöht; auch hier sind Zellverbände, bestehend aus bis zu 4 Einzelzellen zu beobachten. Gelegentlich ist eine Ablagerung von rötlich amorphem Material im Cytoplasma proximaler und distaler Tubuluszellen zu erkennen. Vakuolisierte Tubuluszellen mit pyknotischen Zellkernen spiegeln die bereits eingetretene, abstoßungsbedingte Transplantatalteration wieder.

Im Harnsediment treten vermehrt mononukleäre Entzündungszellen in Erscheinung, deren Verteilung dem Increment des Feinnadelaspirats entspricht. Die Tubuluszellen zeigen deutliche Zeichen einer Schädigung. Zellatypien, sowie vakuolisierte und pyknotische Tubuluszellen sind vermehrt anzutreffen. Das Auftreten eines schmutzigen Hintergrundes, bedingt durch Zelldetritus und Proteinpräzipitate ist für die Akute Abstoßung charakteristisch. (71)

AR Grad 3. Das Feinnadelaspirat weist vornehmlich aktivierte Lymphozyten und Monozyten auf. Mit dem Auftreten von Gewebsmakrophagen als transformierte, ortsständig gewordene Monozyten erreicht die Transplantatreaktion den Höhepunkt der zellulären Abstoßung. Bei massivem Anstieg von Monozyten und vor allem von Gewebsmakrophagen muß bei bereits eingeleiteter Therapie eine irreversible Abstoßung angenommen werden. Tubuluszellen und Endothelzellen sind stark vermehrt. Massive Vakuolisierung, Kernpyknose und Karyorhexis zeigen das Ausmaß der Parenchymschädigung an. Zellverbände, bestehend aus bis zu 10 Einzelzellen sind im Feinnadelaspirat zu beobachten. Das Harnsediment gibt diesen Befund im wesentlichen wieder. Im Vergleich zu Grad 2 der AR nimmt das Ausmaß der Histurie zu. Abgestoßene, pyknotische und nekrotische Parenchymzellen herrschen vor. (71)

Abbildung 5: Zellverteilung bei der Akuten zellulären Abstoßungsreaktion Grad 1, Grad 2 und Grad 3

Zelltyp	AR Grad 1	AR Grad 2	AR Grad 3
Eosinophile Granulozyten	++		
Lymphoblasten	++	(+)	
Plasmablasten	(+)	(+)	
Lymphozyten	++	+++	++
Plasmazellen	(+)	(+)	
Monozyten		++	+++
Makrophagen		+	++

Die einzelnen Schweregrade der zellulären Abstoßungsreaktion unterliegen fließenden Übergängen. Insbesondere im zeitlichen Verlauf veranlaßte dies zur Beschreibung von Zwischenstufen mit Grad 0 - 1, Grad 1 - 2 und Grad 2 - 3. Dennoch ist der cytomorphologische Befund des Feinnadelaspirates sowohl quantitativ als auch qualitativ für den entsprechenden Schweregrad charakteristisch und erlaubt eine klare Abgrenzung.

2.4.4. Zeichen der Akuten Tubulusnekrose

Die Veränderungen bei Akuter Tubulusnekrose spielen sich vornehmlich an den Tubuluszellen des proximalen und distalen Konvoluts ab. Die Endothelzellen der mittleren und kleineren Gefäße sind in einem weit geringeren Maße betroffen. Bereits das Auftreten von größeren Tubulus- und Tubulus-Endothelzellverbänden weisen auf eine Parenchymzellschädigung hin. Die ersten morphologisch faßbaren Zellaalterationen zeigen sich in einer deutlichen Anschwellung, Vakuolisierung und azurophilen Granulation der Tubuluszellen. Das Ausmaß der Vakuolisierung korreliert weitgehend mit der Intensität der bereits eingetretenen Transplantatschädigung. Als irreversible Veränderungen gelten Zellpyknose und Zellnekrose (52, 53).

Nicht selten sind Anzeichen einer verstärkten Tubuluszellregeneration zu verfolgen: Atypische bzw. mehrkernige Tubuluszellen, sowie Riesenzellen sind als tubuläre Regenerationsversuche zu werten. Mit der Wiederaufnahme der Transplantatfunktion verschwinden im Feinnadelaspirat die geschädigten Tubuluszellen.

Das Auftreten von Entzündungszellen im Feinnadelaspirat bei Akuter Tubulusnekrose ist überhaupt nicht oder nur diskret zu beobachten. Gelegentlich sind vermehrt Gewebsmakrophagen im Transplantat angesiedelt, was im Sinne einer Abräumreaktion nekrotischen Gewebes zu interpretieren sein dürfte.

Im Harnsediment dominieren abgestoßene, pyknotisch-nekrotisch veränderte Tubuluszellen. Die Zeichen einer verstärkten Regeneration sind auch hier zu erkennen.

Die Ursache der Akuten Tubulusnekrose unmittelbar postoperativ ist vornehmlich in einer ischämischen Schädigung infolge ca. 20 - 40stündiger Konservierungszeit zu suchen. Ferner können nephrotoxische Medikamente im Rahmen der Immunsuppression und antibiotischen Therapie ein ähnliches Bild bedingen.

2.5. Aufbereitung von Antilymphozytenglobulin

2.5.1. Antilymphozytenglobulin

Die immunsuppressive Therapie akuter Abstoßungskrisen der Transplantatriere wurde bei einem Teil der Patienten dieser Studie mit dem Antilymphozytenglobulin (ALG)¹⁾ durchgeführt. ALG ist ein xenogenes Immunglobulin der Fraktion Ig G sensibilisierter Pferde, das gegen menschliche Lymphozyten gerichtet ist. Das ALG wurde bereits angereichert und gereinigt von der Pharma-Industrie bezogen.

2.5.2. Ultrazentrifugation

Zur Entfernung der sich möglicherweise immer wieder neu bildenden Mikro- und Makroaggregate wurde das ALG ca. 5 Stunden vor dessen intravenöser Applikation ultrazentrifugiert (96, 97). Nach sterilem Auffüllen in die Zentrifugenröhrchen unter dem laminarflow²⁾ erfolgte die Ultrazentrifugation³⁾ bei 33 000 Umdrehungen/min bei 4°C für 5 Stunden. Dies entspricht 60 000 x g. Der Überstand wurde steril unter dem laminarflow abgezogen und in einer Tagesdosis von 40 mg/kg KG in 150 ml 0,9%iges NaCl⁴⁾ angefüllt. Das am Röhrchenboden sich angesammelte Fellet, vorwiegend bestehend aus Antigen-Antikörper-Komplexen, wurde verworfen.

1) Pressimmun, Fa. Behringwerke

2) Laminar flow, Typ Envirco, Fa. CEAG, Dortmund

3) Ultrazentrifuge Spinco L 2 50 B für Hochgeschwindigkeits-Zentrifugation (33 000 x g), Fa. Beckmann Instruments, Genf/Schweiz

4) NaCl 0,9 %, Kliniksapotheke

3. Transplantatreaktionen und Immunsuppressive Therapie

3.1. Grundlagen der Transplantatreaktionen

3.1.1. Allotransplantat und HLA-Antigenität

Die Nierentransplantation eines Kadaverorgans vom Organspender zum Organempfänger erfolgt im klinisch-therapeutischen Bereich vornehmlich im allogenen, in Ausnahmefällen im isogenen System.

allogen: Spender und Empfänger entstammen der gleichen Spezies bei unterschiedlicher genetischer Konstitution (Allo-transplantat).

isogen: Spender und Empfänger sind genetisch identisch; die Transplantation erfolgt zwischen eineiigen Zwillingen (Isotransplantat). (34)

Bei Wahrung der Blutgruppen- und Rhesuskompatibilität ist im allogenen System die Gewebsdisparität zwischen Transplantatniere und Empfängerorganismus im wesentlichen durch die Antigene des Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) determiniert (1, 2, 114). Antigene Strukturen in Form von Lipoproteinen und Lipopolysacchariden sind als Genprodukte auf der Zelloberfläche und am endoplasmatischen Retikulum exprimiert. Die bekannten Human Leucocyte Antigens (HLA-Antigene) A, B, C und DR sind auf zwei Genorten des Chromosoms 6 kodiert und durch einen ausgeprägten Polymorphismus innerhalb der menschlichen Population charakterisiert.

Die HLA-A-, B- und C-Antigene, auch als Serum Derived-Antigene (SD) oder Class I Antigene bezeichnet, sind auf nahezu allen kernhaltigen Zellen und Thrombozyten nachweisbar. Die HLA-DR-Antigene, auch Lymphocyte Derived-Antigene (LD) oder Class II Antigene benannt, haben eine begrenzte Gewebsverteilung. Sie sind vorwiegend auf B-Lymphozyten, Makrophagen und Endothelzellen nachzuweisen, dagegen nicht auf T-Lymphozyten und Thrombozyten. (55, 121)

Gegenüber eigenen HLA-Antigenen besitzt der Empfänger eine natürliche Toleranz, die fremden HLA-Antigene der Transplantatniere induzieren dagegen bei ihm eine immunbiologische Reizantwortung als Versuch zur Wahrung der somatischen Identität. In umgekehrter Weise kann diese immunologische Reaktion von der Transplantatniere ausgehen und sich gegen den Organempfänger richten. Sie ist als Graft-versus-host-Reaktion bekannt (121).

3.1.2. Andere Histokompatibilitätsantigene

Die Transplantatniere weist neben den, auf den Endothelien der Nierenarterien und Glomerula lokalisierten HLA-Antigenen, vermutlich eine Anzahl weiterer, zum Teil nur tierexperimentell nachgewiesener Antigene auf (121, 55). Ihnen wird eine schwache antigene Stimulation zugesprochen; ihre Bedeutung liegt in additiven und kumulativen Auswirkungen. Die Iso-Antigene der Blutgruppenidentität A, B und O werden ebenfalls auf Gefäßendothelien der Transplantatniere exprimiert. Im Bereich der peritubulären Capillaren wurden Antigensysteme lokalisiert, die Gemeinsamkeiten mit Monozytenoberflächen aufweisen. Ein Einfluß der Blutgruppensysteme Rhesus, MNSs und P auf die Transplantatreaktion wird angenommen.

3.1.3. High-Responder, Low-Responder

Die Aktivität der immunologischen Abwehr des Fremdgewebes nach allogener Nierentransplantation unterliegt erheblichen individuellen Unterschieden. Eine Erklärung dieses Phänomens ist wohl darin zu suchen, daß die Intensität der Immunabwehr von genetisch individuell determinierten Immunantwortgenen (Ir-Gene) kontrolliert wird. Ferner existiert eine unterschiedlich starke interindividuelle Expression der HLA- und non-HLA-Antigene. (107)

Trotz Reduktion der anfänglich hoch dosierten Immunsuppression post transplantationem, zeigt sich bei einem Großteil der Patienten ein Rückgang der Intensität und Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen. Diese Tatsache ist als immunologische Adaptation zu werten. Blockierende Serumfaktoren als auch Defekte in der Fähigkeit zur Bildung cytotoxischer Effektorzellen gegen das Allotransplantat sind in diesem Zusammenhang ursächlich anzuführen (121, 1).

3.2. Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit

3.2.1. Empfänger-Spender Auswahl

Ziel der laborchemischen immunologischen Untersuchungen im Rahmen der Nierentransplantation ist die Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit. Dazu werden die HLA-A, B-, C- und D-Antigene sowohl vom Empfänger als auch vom Spender bestimmt (2, 114). Ferner wird das Empfängerserum auf präformierte Antikörper (46) getestet, deren Bildung durch eine erlittene Schwangerschaft oder Bluttransfusionen induziert sein kann. Mit der Durchführung der Kreuzprobe nach Terasaki werden Spender- und Empfängerantigenität direkt auf eine immunologische Reaktion geprüft (1, 36).

Nach den Richtlinien von Eurotransplant/Leiden (28, 29) wird bei der Spender-Empfängerauswahl ein möglichst geringer HLA-Antigen-Mismatchgrad bei obligat negativer Kreuzprobe gefordert (27, 84). Absolute Transplantationsdringlichkeit aus klinischer Indikation kann ein Abweichen von diesen Richtlinien bewirken.

3.2.2. Transfusionsvorbehandlung

Zur Erzielung einer Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit werden derzeit, aufgrund der in der internationalen Transplantationsstudie erlangten Erkenntnisse, mindestens 3 gewaschene Erythrozytenkonzentrate oder Vollblutkonserven transfundiert (3, 89, 114, 120, 121).

3.3. Formen der Transplantatreaktion

Die bei Abstoßungsreaktionen allogener Nierentransplantate gemachten Beobachtungen erlauben eine Differenzierung in unterschiedliche Reaktionsformen (20, 21). Hinsichtlich Morphologie (32, 42, 52, 58, 71, 83), Pathogenese (56, 63, 121) und zeitlichem Verlauf bzw. Transplantatfunktion (65, 121) ergeben sich folgende Differenzierungskriterien:

Abbildung 6: Differenzierungskriterien und Formen der Abstoßung

Kriterien	Formen der Abstoßung
Morphologie	interstitiell, vaskulär, glomerulär
Pathogenese	zellulär, humoral
Verlauf bzw. Funktion	hyperakut, akut, chronisch

Die Transplantatreaktionen können in reiner Form auftreten, wie es häufiger bei akuten Abstoßungsformen der Fall ist. Es kann aber auch zu sogenannten Mischbildern mit unterschiedlicher Ausprägung der jeweils spezifischen Veränderungen kommen. Letzteres wird vor allem bei chronischen Verläufen beobachtet.

3.3.1. Hyperakute Abstoßungsreaktion

Bereits intraoperativ, meist nur wenige Minuten nach Freigabe der Transplantatzirkulation, ist die hyperakute Abstoßung makroskopisch diagnostizierbar. Die Organdurchblutung kommt nicht in ausreichendem Maße in Gang; das Organ bleibt schlaff; die Oberfläche weist anämisch gefleckte Areale auf. Schließlich

verfärbt sich das Transplantat zyanotisch bis livid blau. Sofern die Diurese anfänglich überhaupt in Gang kommt, sistiert diese unmittelbar. Innerhalb 24 bis 48 Stunden postoperativ entwickelt sich das Vollbild der hyperakuten Abstoßung mit Nierenmark- und Nierenrindennekrose.

Manifestationsort der hyperakuten Abstoßung ist die terminale Strombahn. Im Bereich der Arteriolen, Vasa afferentia, Glomeruli und peritubulärer Capillaren kommt es zur Schwellung und schließlich zur Ruptur der Endothelzellen. Ödembildung im Interstitium, angereichert mit Leukozyten, und ausgedehnte Parenchymlutungen sind Folgeerscheinungen. Die Gefäßlumina weisen eine Erythrozytenstase, Fibrinpräzipitate und Thrombozytenaggregate bis hin zu vollständiger Thrombosierung auf.

Diese, so abrupt einsetzende Reaktionsform ist der anaphylaktischen Hypersensitivitätsreaktion vergleichbar. Ihr Auftreten ist aufgrund der präoperativ durchgeführten Kreuzprobe zur Rarität geworden. Pathogenetisch sind als Ursache der hyperakuten Abstoßung präformierte Antikörper des Empfängerums anzusehen.

3.3.2. Akute zelluläre Abstoßungsreaktion

In erster Linie läuft die Abstoßungsreaktion des Allotransplantates in Form der Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ über zellvermittelte Immunphänomene ab. Spezifisch sensibilisierte Lymphozyten wandern in das Transplantat ein, erfahren dort eine weitere Stimulation und bilden über Transformations- und Proliferationsvorgänge einen Klon aktivierter kleiner Lymphozyten, nämlich die immunkompetenten Effektor-T-Zellen. Ihnen kommt eine zentrale Rolle bei der Induktion des Abstoßungsprozeß zu. Monozyten verlassen in analoger Weise die Blutbahn und infiltrieren das Transplantat. Die im Transplantat ebenfalls auftretenden Makrophagen sind aus den Monozyten des zirkulierenden Blutes hervorgegangen und ortsständig geworden. Sie besitzen eine hohe Phagozytosefähigkeit.

Histologisch ist die zelluläre Infiltration vorwiegend interstitiell in der Umgebung kleiner Gefäße, vorzugsweise kleiner Venen lokalisiert, was die Annahme der Einwanderung aus den Gefäßlumina nahelegt. Das Interstitium weist in aller Regel eine ödematöse Verquellung auf. Der Grad der Zellinfiltration wird mit leicht- oder geringgradig, mittelgradig oder mittelmäßig und massiv beschrieben.

Im klassischen Fall bietet die Akute zelluläre Abstoßung auch frühzeitig klinische Symptome. Lokal zeigt sich eine ausgeprägte Transplantatschwellung, die das 2- bis 3-fache der Ausgangsgröße erreichen kann. Die Funktionsleistung geht zurück, wobei die Harnretentionswerte ansteigen. Zeitlich tritt die Akute zelluläre Abstoßungsreaktion ab dem 3. postoperativen Tag in Erscheinung mit einer Häufung ihres Auftretens in den ersten beiden Monaten nach Transplantation.

3.3.3. Chronische interstitielle Transplantatnephritis

Die chronische Form einer Akuten zellulären Transplantatreaktion mit interstitiellem Ödem ist meist Folge einer nicht ausreichend wirksamen Therapie oder eines subklinischen, d. h. unauffälligen Verlaufs einer Akuten Abstoßung. Zerfallende Infiltratzellen und interstitielles Ödem stellen einen konstanten Reiz dar und bewirken die Aktivierung des Mesenchyms. Fibroblasten und wahrscheinlich auch monozytoide Zellen erfahren eine Transformation zu Fibrozyten mit gleichzeitiger Kollagenbildung. Auf diese Weise kommt es zur Ausbildung der Ödemsklerose, die als irreversible Transplantatschädigung angesehen werden muß.

Im Vergleich zur Akuten zellulären Transplantatreaktion zeigt sich die chronische Form histologisch in einer deutlich abgeschwächten zellulären Infiltration. Die klinische Symptomatik ist wesentlich geringer ausgeprägt. Die Funktionsverschlechterung des Transplantats verläuft protrahiert.

3.3.4. Transplantatvaskulopathie

Die Konfrontation der immunologischen Abwehr erfolgt bei vaskulären Reaktionen im Bereich der Arterien, der Arteriolen sowie der peritubulären Kapillaren. Immunkomplexablagerungen sind als Zeichen einer humoralen Abstoßung zu werten. Nekrotisierende und proliferative Vorgänge an den Endothelzellen der Gefäßintima charakterisieren den vaskulären Prozeß. Zunächst entwickelt sich eine ödematöse Schwellung der Intima; Endothelzellen werden teilweise abgelöst. Fibrininsudation und diskrete zelluläre Infiltrate der Gefäßwand werden beobachtet. Bei massiver Endothelalteration treten als Folgeveränderungen interstitielle Ödeme mit Serumproteininsudation und Hämorrhagien auf. Lipidspeichernde Makrophagen, sogenannte Schaumzellen, werden im lockeren Bindegewebe der Intima erkennbar. Die Bildung von Fibrinthromben führt zur Verlegung der Gefäßlumina.

Die akuten Formen der Transplantatvaskulopathie sind entzündlichen und degenerativen Gefäßerkrankungen anderer Genese vergleichbar. Die chronische Form führt dagegen vermehrt zu fibrotischer und sklerotischer Wandinduration. Sie entspricht vergleichsweise am ehesten der obliterativen Arteriosklerose.

Die Transplantatvaskulopathie kann sich in ihrer akuten Form bereits Tage oder aber erst Monate nach Transplantation entwickeln. Bei leichtem Verlauf ist eine gewisse Rückbildung zu beobachten. Grundsätzlich ist sie therapeutisch wenig einflußbar und geht meist in die chronische Form über. Führendes klinisches Symptom ist die durch persistierende Aktivität bedingte, irreversible progrediente Funktionsverschlechterung.

3.3.5. Chronische Transplantatglomerulopathie

Glomeruläre Endothelien sind die Zielzellen des immunologischen Angriffs bei der Transplantatglomerulopathie. Die Endothelzellalteration wird vorwiegend durch humorale, bedingt auch zelluläre Reaktionen hervorgerufen. Infolge der damit ausge-

lösten Permeabilitätssteigerung kommt es zur Flasmainsudation mit Ablagerung von Serumbestandteilen subendothelial. Histologisch erscheint das Mesangium verbreitert, die Basalmembranen verdickt und die Glomerulumschlingen plump. Teilweise werden geringe Zellvermehrungen im Bereich der Glomerula beobachtet. Intraglomeruläre Gerinnungsprozesse und die Bildung muraler Thromben verstärken die Schädigung.

Glomeruläre Transplantatalterationen werden häufig, vor allem nach ein- bis zweijähriger Transplantatüberlebenszeit beobachtet. Ihr Auftreten korreliert meist nicht mit einer Funktionsverschlechterung. Als klinischer Parameter wird anfänglich eine mäßiggradige, mit dem Verlauf zunehmende Proteinurie manifest.

3.3.6. Akute Tubulusnekrose

Die Ursache der Akuten Tubulusnekrose ist in einer ischämischen Schädigung der Transplantatniere zu suchen. Im Gegensatz zu anderen parenchymatösen Organen übersteht die Transplantatniere eine Konservierungszeit bis zu 48 Stunden ohne schwerwiegende Störung. Dennoch müssen die Ischämiezeiten so kurz wie möglich gehalten werden. Die hypoxische Gewebsschädigung verschiedenster Ursache manifestiert sich bei der Transplantatniere zunächst an den Tubulusepithelien. Ischämiezeichen sind Zellhydrops und vakuoläre Degeneration. Irreversible Schädigungen in Form von Zellpyknose und Karyolyse bedingen den Zelltod.

Tubulusepithelien weisen allerdings eine erstaunliche Regenerationsfähigkeit auf. Innerhalb von Tagen bis zu wenigen Wochen kann eine Restitutio ad integrum erwartet werden.

Die Akute Tubulusnekrose kann bereits intraoperativ, unmittelbar nach erfolgter Gefäßanastomose vermutet werden. Nach anfänglicher guter Füllung blaßt das Transplantat innerhalb weniger Minuten ab, die Konsistenz ist vermindert, der Gewebsturgor abgeschwächt und die Diurese kommt in aller Regel

nicht in Gang, bzw. sistiert nach kurzer Zeit. Postoperativ ist das führende klinische Symptom die mehrere Tage andauernde totale Anurie.

Die Akute Tubulusnekrose kann aber auch zu einem späteren Zeitpunkt den postoperativen Verlauf komplizieren. Ursächlich sind die chronische Hypoxie bei vaskulären Reaktionen sowie immunologische Phänomene bei Transplantatabstoßung zu nennen. Nephrotoxische Substanzen, wie sie teilweise im Rahmen der immunsuppressiven Therapie eingesetzt werden, können das Bild der Akuten Tubulusnekrose ebenso bieten.

3.4. Immunsuppressive Therapie

3.4.1. Immunsuppression als Basistherapie

Die immunsuppressive Therapie nach allogener Nierentransplantation wird zur Unterdrückung der Transplantatabstoßung eingesetzt (5, 24, 86, 102).

Die Basistherapie wurde bei der überwiegenden Zahl der Patienten auf konventionelle Art mit Azathioprin, einem Purinantagonisten, und den Corticosteroiden Prednisolon/Methylprednisolon in Kombination durchgeführt. Einigen wenigen Patienten wurde seit Beginn 1981 im Rahmen einer multizentrischen internationalen Studie das zu Forschungszwecken verfügbare, fungale Peptid Cyclosporin A verabreicht. Die Basisimmunsuppression wurde bereits intraoperativ, vor Freigabe der Transplantatzirkulation eingeleitet.

Die im folgenden aufgelisteten Dosierschemata werden als Richtwerte verstanden. Die tatsächlich applizierte Dosis orientierte sich an der Transplantatfunktion, dem immunsuppressiven Effekt sowie den Nebenwirkungen der Medikamente.

Tabelle 1: Basistherapie nach allogener Nierentransplantation
Konventionelle Therapie

Zeit	Azathioprin mg/kg KG/die	Methylprednisolon bzw. Prednisolon mg/die bei 70 kg KG
intraoperativ	5	500 Methylpred.
1. - 3. Tag	4 bzw. 2 ⁺	120 Prednisolon
4. + 5. Tag	2,5 - 1,5	80 Prednisolon
6. + 7. Tag	2,5 - 1,5	60 Prednisolon
2. Woche	2,5 - 1,5	40 Prednisolon
3. Woche	2,5 - 1,5	36 Prednisolon
4. Woche	2,5 - 1,5	28 Prednisolon
2. Monat	2,5 - 1,5	16 Prednisolon
3. Monat	2,5 - 1,5	12 Prednisolon
Erhaltungs- zeitraum		12 - 8 Pred.

+ bei Niereninsuffizienz

Tabelle 2: Basistherapie nach allogener Nierentransplantation
Cyclosporin A Therapie

Zeit	Cyclosporin A
intraoperativ	17 mg/kg KG
1. + 2. Woche	17 mg/kg KG
3. + 4. Woche	15 mg/kg KG
4. - 8. Woche	11 mg/kg KG
Erhaltungszeitraum	9 - 7 mg/kg KG

3.4.2. Immunsuppression bei akuter Abstoßungsreaktion

Unter der Basistherapie erfährt ein Großteil der Patienten eine abstoßungsbedingte Transplantatreaktion, die bei Diagnosestellung eine additive spezielle Abstoßungstherapie notwendig macht. Die Diagnose einer AR wird im wesentlichen anhand der klinischen Symptomatik mit Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Müdigkeit, Gliederschmerzen und Fieber, anhand des Lokalbefundes mit Transplantatschwellung, Druckschmerzhaftigkeit und Konsistenzvermehrung, sowie dem Rückgang der Transplantatfunktion mit Anstieg von Kreatinin und Harnstoff bei gleichzeitiger Ausscheidungsreduktion gestellt. Bei der leichten Form der Abstoßung sind diese Kriterien nach 3tägiger Behandlung verschwunden und somit ist die Abstoßung unterdrückt. Da bei der schweren Form der akuten Abstoßung die Symptomatik persistiert, bedarf es der Fortsetzung der Therapie über den 3tägigen Behandlungszeitraum hinaus.

Zur Anwendung kommen bei akuter Abstoßungstherapie Methylprednisolon in hoher und mittlerer Dosierung als intravenöse Bolusinjektion, sowie das Antilymphozytenglobulin (ALG) per infusionem. Die Dosierschemata der akuten Abstoßungstherapie, wie in Tabelle 3 und 4 aufgeführt, sind nicht starr anwendbar; je nach Situation wird von Fall zu Fall entschieden. Unter Kontrolle des weißen Blutbildes, der klinischen Symptomatik und der pharmakologischen Nebenwirkungen sind gegebenenfalls Behandlungspausen notwendig. Meist wird nach 3tägiger Therapie, dies entspricht der leichten Form der akuten Abstoßung, eine Pause von 1 - 2 Tagen eingehalten, um den erwirkten Effekt abschätzen zu können.

Bei persistierender Symptomatik und Befundkonstellation wird die Behandlung bis zum 10. Tag fortgesetzt. Die ALG-Applikation wird bis zum 13. Tag beibehalten. In Fällen therapierefraktärer Abstoßung kann ein zweiter, 5 - 10tägiger ALG-Zyklus angeschlossen werden.

Die maximal zu applizierende Dosis Methylprednisolon wurde auf 6,0 g pro Transplantation begrenzt. Tritt im weiteren Verlauf eine zweite oder dritte akute Abstoßungsreaktion auf, und ist der Patient mit Methylprednisolon bereits austherapiert, so wird nach der konventionellen Methode ALG in einer täglichen Dosis von 40 mg/kg KG in einem 10tägigen Zyklus verabreicht.

In einigen Fällen der Cyclosporin A - Monotherapie wurde wegen nicht oder nur schwer beherrschbarer, persistierender akuter Abstoßungskrise eine Konversion zur konventionellen Methode vorgenommen.

Tabelle 3: Therapie bei akuter Abstoßung nach allogener Nierentransplantation - Konventionelle Therapie

Zeit	Azathioprin mg/kgKG/die	Prednisolon mg/die	Methylpred. mg/die	ALG mg/kgKG/die
1.-3. Tag ¹	1 mg oder Basisdosis	40 mg	500 mg	-
4.-10. Tag ²	1 mg oder Basisdosis	40 mg	250 mg	40 mg
10.-13. Tag ²	1 mg oder Basisdosis	40 mg	-	40 mg

Tabelle 4: Therapie bei akuter Abstoßung nach allogener Nierentransplantation - Cyclosporin A Therapie

Zeit	Cyclosporin A	Methylprednisolon
1. - 3. Tag ¹	Basisdosis	500 mg /die
ab 4. Tag ²	Basisdosis	250 - 500 mg /die

1 leichte Form der akuten Abstoßung

1+2 schwere Form der akuten Abstoßung

3.4.3. Wirkung und Nebenwirkung der Immunsuppressiva

Die allgemeine Wirkung der immunsuppressiven Pharmaka ist bedingt durch spezifische und unspezifische Mechanismen (5, 38). Spezifische Reaktionen sind gegeben durch biochemische Läsionen des Zellstoffwechsels sowie bestimmter Zellfunktionen. Selektiv kann die Wirkungsweise auf bestimmte Kompartimente, wie beispielsweise den Intravasalraum oder auf gezielte Zellpopulationen verstärkt sein. Die Immunsuppression nach Transplantation (24, 103) richtet sich vorwiegend gegen die, bei der Transplantatabstoßung im Vordergrund stehenden, immunkompetenten Lymphozyten, speziell der T-Lymphozyten.

Die Beeinflussung der Zellinteraktionen, die Modifikation des Migrationsverhaltens immunkompetenter Zellen sowie der antiinflammatorische Effekt als unspezifische Mechanismen lassen sich klinisch nicht von der spezifischen Wirkung abgrenzen.

Als Nebeneffekt aller Immunsuppressiva ist die individuell ausgeprägte Verminderung der körpereigenen Abwehr zu nennen. Im Rahmen toxischer Reaktionen auf das Knochenmark kann die Depression der Infekteresistenz den Patienten in ernste Gefahr bringen.

Azathioprin

Azathioprin ist biochemisch gesehen das Nitroamidazolderivat des 6-Mercaptopurin. Als Antimetabolit des Purinstoffwechsels beeinflusst Azathioprin und seine Metaboliten spezifisch die DNS-, RNS- und Proteinsynthese. Ferner ist bekannt, daß Azathioprin selektive Wirkung auf die T-Lymphozyten hat (Fournier et al 73, Bach 69).

Weitere, zum Teil noch ungeklärte Angriffspunkte bedingen einen unspezifischen, immunsuppressiven Effekt, dessen toxische Auswirkungen zu Knochenmarksdepression mit Granulo- und Thrombozytopenie führen. Das Ausmaß ist individuell unterschiedlich, dosisabhängig und bei Absetzen von Azathioprin reversibel.

Ein stark potenzierender Faktor ist bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol zu beobachten. Die Applikation von Azathioprin sollte nach Antigenexposition innerhalb 48 Stunden erfolgen. Nebenwirkungen betreffen vor allem das schnell proliferierende Gewebe des Gastrointestinaltrakts und erzeugen Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit und Übelkeit (40).

Corticosteroide

Das Grundgerüst aller synthetisch hergestellten Steroidderivate ist das Cycloperhydrophenanthren (72). Zur Immunsuppression nach Nierentransplantation werden die Präparate Prednisolon und Methylprednisolon (41) eingesetzt, die neben dem anti-inflammatorischen, vor allem auch einen stark immunsuppressiven Effekt aufweisen (61).

Nach Applikation wird ein Teil des Corticosteroids an Plasmaproteine gebunden und damit die Aktivität vorübergehend reduziert. Der Rest verteilt sich im Gewebe. Angriffspunkte der Corticosteroide an den Lymphozyten sind Cytoplasmarezeptoren sowie das Cyclo-AMP, welche über Strukturalteration die Enzymsynthese beeinflussen.

Im peripheren Blut wird eine steroidinduzierte Lymphozytopenie beobachtet. Ferner kommt es zu einer drastischen Reduktion der Monozyten; die Phagozytosefähigkeit retikuloendothelialer Zellen ist beeinträchtigt.

Die Nebenwirkungen der Corticosteroide sind vor allem in der verminderten körpereigenen Abwehr zu sehen. Gegenüber normalerweise apathogenen Keimen, seien es Bakterien, Viren, Pilze oder sonstige Erreger besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Komplikationen weiterer Nebenwirkungen sind unter anderem: Cushing-Symptomatik, Störungen der Sexualhormonsekretion, Störungen des Knochenstoffwechsels mit Osteoporose, aseptische Knochennekrosen und Wachstumsstörungen, Diabetes mellitus, Ulkulentstehung im Magen.

Antilymphozytenglobulin

Durch die Sensibilisierung von Pferden mit menschlichen Lymphozyten wird die Bildung eines xenogenen Immunserums induziert. Die Antikörper dieses Immunglobulins richten sich im wesentlichen gegen Zellmembranantigene menschlicher Lymphozyten (16, 17, 18, 19, 47, 102). Im peripheren Blut ist nach intravenöser Applikation von ALG eine deutliche, dosisabhängige Lymphozytopenie zu beobachten. Zielzellen der ALG-Wirkung sind die Lymphozyten sowohl der B- als auch der T-Zellreihe. Die aus diesen sich differenzierenden Subpopulationen der cytotoxischen Effektorzellen und Helferzellen werden ebenfalls supprimiert; Suppressorzellen sind dagegen auffallend resistent.

Bei Applikation vor Antigenexposition und höherer Dosierung ist ferner eine Hemmung der spezifischen antigeninduzierten Antikörperbildung möglich.

Auf diese Weise kann der starke immunsuppressive Effekt des Antilymphozytenglobulins bei Abstoßungsreaktionen des Nierentransplantats erklärt werden.

Unerwünschte Wirkungen des Antilymphozytenglobulins sind durch die Applikation von Fremdeiweiß mit dadurch ausgelöster Sensibilisierung gegeben. Allergische Reaktionen, bis hin zum anaphylaktischen Schock, können bei entsprechender Disposition resultieren (96). Daneben wird durch die Antikörperbildung gegen ALG der therapeutische Effekt geschwächt.

Aufgrund heterogener, nicht ausschließlich antilymphozytärer Antikörper, können fakultativ toxische Reaktionen gegen Erythrozyten und Thrombozyten ausgelöst werden. Daher ist für die klinische Anwendung von ALG eine ausreichende Eliminierung heterogener Antikörper mittels Absorption und Zentrifugation unerlässlich (15, 97).

Kombinationstherapie

Durch die kombinierte Anwendung von Azathioprin, Corticosteroiden und ALG kann die Einzeldosis dieser Pharmaka gering gehalten werden, sodaß aufgrund gegenseitig potenzierender Effekte

bei erhaltener therapeutischer Wirksamkeit toxische Konzentrationen vermieden werden können.

Cyclosporin A

Cyclosporin A ist ein fungales cyclisches Polypeptid, bestehend aus elf Aminosäuren. Cyclosporin A wurde mit seiner immunsuppressiven Wirksamkeit 1976 von Borel et al und Rueger et al entdeckt. Der Wirkungsmechanismus ist im Detail noch ungeklärt. Cyclosporin A scheint jedoch eine gewisse Selektivität für T-Lymphozyten zu besitzen (78, 91). Möglicherweise hemmt es die T-Zelldifferenzierung sowie T-Zellinteraktionen (13, 14). Über die Hemmung von Interleukin I werden die T-Helfer-Zellen, über Interleukin II die cytotoxischen T-Vorläufer-Zellen beeinflusst. Tierexperimentelle Untersuchungen und erste klinische Anwendung beim Menschen nach allogener Nierentransplantation deuten darauf hin, daß es sich bei Cyclosporin A um das derzeit stärkste immunsuppressive Medikament handelt (11, 12, 100, 102).

Die Nebenwirkungen sind aufgrund bisher beschränkter klinischer Anwendung nicht ausreichend bekannt. Bei einem Großteil der mit Cyclosporin A behandelten Patienten wurden eine Vermehrung der Körperbehaarung, eine Zahnfleischhypertrophie sowie ein geringgradiger Tremor beobachtet. Hepatotoxische Wirkungen bedingen einen Anstieg des Serumbilirubins sowie der Transaminasen. Die wichtigste Nebenwirkung des Cyclosporin A scheint die Nephrotoxizität zu sein. Ein Anstieg des Serumkreatinins, sowie die verzögert einsetzende Funktionsaufnahme des Transplantates werden häufig beobachtet (23). Die hepatotoxischen und nephrotoxischen Veränderungen sind bei der Reduktion der Anfangsdosis meist rückläufig und werden daher gegenwärtig in Kauf genommen. Die nephrotoxische Wirkung scheint ferner besonders ausgeprägt zu sein, wenn es sich um ein primär anurisches Transplantat handelt (53, 73, 74).

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Ergebnisse

4.1.1. Art der Transplantationen

In der Zeit von November 1980 bis Juli 1981 unterzogen sich 48 Patienten einer allogenen Nierentransplantation. Bei dieser Patientengruppe wurden Erst-, Zweit- und Simultantransplantationen von Niere und Pankreas durchgeführt.

44 Patienten erhielten zum ersten Mal ein Nierentransplantat. 1 Patient war während der Erst- und Zweittransplantation in der Studie. 1 Patientin wurde während ihrer Zweittransplantation beobachtet. Zwei weitere Patienten unterzogen sich einer Simultantransplantation von Niere und Pankreas.

Tabelle 5: Verteilung der Transplantationen

Art der Transplantation	Patienten
Ersttransplantation	44
Erst- und Zweittransplantation	1
Zweittransplantation	1
Simultantransplantation von Niere und Pankreas	2

4.1.2. Altersverteilung bei Transplantation

Tabelle 6 gibt die Altersverteilung der Patienten bei Transplantation wieder.

3 Patienten wurden im Alter zwischen 15 und 19 Jahren transplantiert, 11 bzw. 12 Patienten zwischen 20 und 29 respektive 30 und 39 Jahren. 16 Patienten wurde im Alter zwischen 40 und 49 Jahren eine Niere verpflanzt, wobei der Schwerpunkt bei 40 Jahren lag. Nur 6 Patienten unterzogen sich im Alter über 50 Jahren einer Nierentransplantation.

Tabelle 6: Altersverteilung bei Transplantation

Alter	Patienten
10 - 19 Jahre	3
20 - 29 Jahre	11
30 - 39 Jahre	12
40 - 49 Jahre	16
50 - 59 Jahre	6

4.1.3. Grunderkrankung der terminalen Niereninsuffizienz

Anamnestisch sowie histologisch konnte bei dem überwiegenden Teil der Patienten die Grunderkrankung der terminalen Niereninsuffizienz ermittelt werden. Die chronische Glomerulonephritis ist bei 38 % der Patienten, gefolgt von der chronischen Pyelonephritis bei 18 % der Patienten als ursächlich anzuführen. Weitere Grunderkrankungen in abnehmender Häufigkeit sind Nierenanomalien, Nephrosklerose, Nephropathia diabetica und Traumafolge. Bei 16 % der Patienten konnte die Ursache der terminalen Niereninsuffizienz nicht abgeklärt werden.

Tabelle 7: Grunderkrankung der terminalen Niereninsuffizienz

Grunderkrankung	Patienten (n)	in %
Chronische Glomerulonephritis	18	38
Chronische Pyelonephritis - bei Phenacetinabusus - bei Steinleiden - bei Reflux	3 1 3 2	18
Nierenanomalien	6	13
Nephrosklerose	4	9
Nephropathia diabetica	2	4
Trauma	1	2
Terminale Niereninsuffizienz ungeklärter Genese	8	16

4.2. Experimentelle Ergebnisse

4.2.1. Komplikationen bei Feinnadelbiopsie (FNB)

Die Feinnadelbiopsie wurde in der, unter 2.1.1. beschriebenen Art und Weise ausgeführt. Es wurden keine bedeutenden Nebenwirkungen beobachtet. Weder eine Nachblutung an der Einstichsstelle, noch ein perirenales Hämatom wurden durch die FNB induziert. In keinem Fall wurde eine Makrohämaturie durch die FNB ausgelöst. Bei den meisten Patienten bestand bereits vor der FNB eine Mikrohämaturie.

Der Gerinnungsstatus blieb bei der Durchführung der FNB unberücksichtigt. Bei Dialysepflicht des Transplantierten wurde ein 6-stündiger Abstand zur letzten Dialyse eingehalten bzw. an dialysefreien Tagen feinnadelbiopsiert.

Eine Infektion im Transplantat oder Wundbereich wurde nicht ausgelöst. Transplantatgröße oder -konsistenz bedeuteten keinerlei Restriktion. In 2 Fällen wurden an Kindernierentransplantaten eine Feinnadelbiopsie erfolgreich durchgeführt.

4.2.2. Verteilung der Feinnadelbiopsien

Bei 48 Patienten wurden nach allogener Nierentransplantation 250 Feinnadelbiopsien der Transplantate vorgenommen.

Davon resultieren 232 FNB aus 54 Verlaufsbeobachtungen. Die Patienten wurden dabei in durchschnittlich 3-tägigem Abstand (2- bis 5-tägigem Abstand) biopsiert, wobei die erste FNB frühestens am 3. postoperativen Tag erfolgte. Lediglich 18 FNB waren ein- oder zweimalig im Abstand von mehr als 10 Tagen zur Diagnosestellung klinisch indiziert. Es handelte sich hierbei vorwiegend um bereits in ambulanter Nachsorge befindliche Patienten, die aufgrund medizinischer Indikation in anderen Kliniken betreut werden mußten.

Die Anzahl der pro Patient durchgeführten FNB stieg mit dem Auftreten von Komplikationen des postoperativen Verlaufs. Abstokungskrisen, protrahierte Funktionsaufnahme des Transplantates oder Funktionsverlust bildeten die häufigsten Komplikationen. Die Verteilung der durchgeführten FNB im entsprechenden Beobachtungszeitraum gibt Tabelle 8 wieder.

Tabelle 8: Verteilung der FNB pro Patient und Beobachtungszeitraum

Patienten	FNB pro Patient	Beobachtungszeitraum
2	1	bis ca. 10 Tage
34	2 - 6	bis ca. 3 Wochen
10	7 - 11	bis ca. 6 Wochen
2	16 - 20	bis ca. 8 Wochen

4.2.5. Verteilung der Aspirationscytologie-Ergebnisse (AC)

250 FNB wurden nach cytomorphologischen Gesichtspunkten ausgewertet. Grundlage der Befundung waren die unter 2.3. und 2.4. ausgeführten Kriterien.

Bei der Festlegung der Abstokungsgrade (G), wurden neben den Graden 0, 1, 2 und 3 auch die Zwischenstufen 0 - 1, 1 - 2 und 2 - 3 abgegrenzt. Diese Abgrenzung wurde aufgrund der Verlaufsbeobachtungen mit eindeutiger Tendenz zu Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zum Vorbefund gewählt.

Die Verteilung der Aspirationscytologieergebnisse der 250 Feinnadelbiopsien gibt Tabelle 5 wieder. Es zeigt sich, daß

In 96 Fällen die FNAC uneuffällig war. Die Abstoßungsreaktion und Zwischenstufen von 0 bis 2 wiesen keine großen Unterschiede in der Häufigkeit ihres Auftretens auf. Die Abstoßungsreaktion 2 - 3 und 3 sowie die Akute Tubulusnekrose (ATN) traten dagegen sehr viel seltener in Erscheinung. 13 F.R., das entspricht 5 %, konnten nicht gewertet werden.

Tabelle 9: Verteilung der FNAC-Ergebnisse

Aspirationscytologie	Feinnadelbiopsie	in %
AR Grad 0	36	22
AR Grad 0 - 1	40	16
AR Grad 1	32	13
AR Grad 1 - 2	39	16
AR Grad 2	44	17
AR Grad 2 - 3	10	4
AR Grad 3	7	3
ATN	9	4
Keine Wertung	13	5

AR = Akute zelluläre Abstoßungsreaktion

ATN = Akute Tubulusnekrose

Abbildung 7: Beispiel einer AR Grad 1

FN-
Ergebnisse: ID.No. 2318429810 BIOPSIE No 109 DAT. 25.1.81

	LB	PB	Pc	Ly	X	PNM				Stb	Mo	Mp	EZ	TZ
						Juv	Neu	Eos	Bas					
FNB	1			12			74			4	10		4	5
Blut				5			93			-	2			
Urin							-						(+)	(+)

Bemerkung: Biopsie: Endothelzellen o.B. Tubuluszellen leicht vakuolisiert. in situ: Inflammation mit Lymphoblast, Lymphozytose, Monozyten aktiviert.
PB. Normal, Urin: Unauffällig

Befund: Zeichen einer AR Grad I.

Abbildung 8: Beispiel einer AR Grad 2

FN-
Ergebnisse: ID.No. 2340635810 BIOPSIE No 134 DAT. 3.2.81

	LB	PB	Pc	Ly	X	PNM				Stb	Mo	Mp	EZ	TZ
						Juv	Neu	Eos	Bas					
FNB	3	1	-	41			29	8	1	3	14		18	9
Blut				8			87	4			3			
Urin							+						+	+

Bemerkung: Biopsie: Parenchymzellen vakuolisiert, in kleinen Verbänden. Inflammation, lymphozytär mit Blasten. Eosinophilie Monozyt. PB. Norm. Eos. Urin: Histurie

Befund: Zeichen einer AR Grad II.

Abbildung 9: Beispiel einer AR Grad 3

FN-
Ergebnisse:

ID.No. 2337132817

BIOPSIE No 126

DAT. 31.1.81

	LB	PB	Pc	Ly	X	PNM				Stb	Mo	Mp	TZ	GZ
						Juv	Neu	Eos	Bas					
FNB	5	1	1	32			30	4	1		21	5	43	58
Blut				8			89	1			2			
Urin							+						++	++

Bemerkung: Biopsie: Massenhaft stark geschädigte Parenchymzellen, meist im Verband. Extreme Inflammation. Blasten Lymphozytose/ Monozytose + Makrophagen. PB: Norm.

Urin: Massenhaft Bakterien, starke Histurie

Befund: Zeichen einer AR Grad III (Irreversibel)

Verwendete Abkürzungen in den Abbildungen 7 - 10:

LB = Lymphoblast
 PB = Plasmablast
 PC = Plasmazelle
 LY = Lymphozyt
 LY* = Aktivierter Lymphozyt
 MO = Monozyt
 MP = Makrophage
 JUV = Juveniler Granulozyt
 STB = Stabkerniger Granulozyt
 NEU = Neutrophiler Granulozyt
 EOS = Eosinophiler Granulozyt
 BAS = Basophiler Granulozyt
 TZ = Tubuluszelle
 EZ = Endothelzelle
 GZ = Gewebezelle

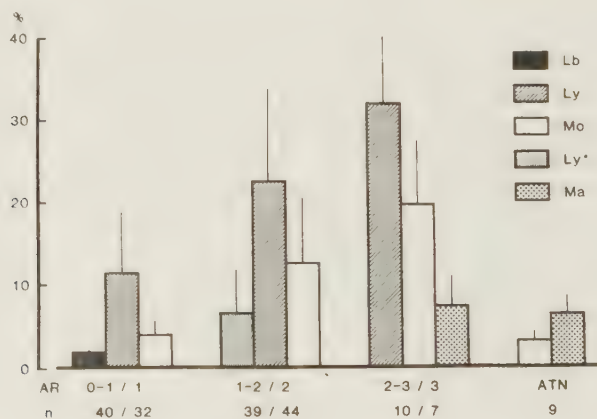
4.2.4. Increment bei Abstoßung und Akuter Tubulusnekrose

Mit dem Increment, d. h. dem Unterschied des in situ Befundes zum peripheren Blut, wurde in erster Linie der qualitative Aspekt durch das Vorherrschen charakteristischer Zellpopulationen erfaßt.

Abbildung 10 gibt das Increment bei verschiedenen Graden der Abstoßung und bei Akuter Tubulusnekrose wieder, ausgedrückt im Mittelwert mit Standardabweichung. Die Anzahl n entspricht der Verteilung in Tabelle 9. AR Grad 0 - 1 und 1 zeigen einige Lymphoblasten, vermehrt Lymphozyten und Monozyten im Increment. Bei Übergang zu AR Grad 1 - 2 bzw. 2 steigen die Lymphozyten und Monozyten in ihrer prozentualen Verteilung deutlich an, die Lymphoblasten gehen leicht zurück. In der FNAC sind vermehrt aktivierte Lymphozyten zu erkennen. Bei AR Grad 2 - 3 und 3 sind die Lymphozyten und Monozyten massiv erhöht. Vermehrtes Erscheinen von Makrophagen ist charakteristisch.

Bei der Akuten Tubulusnekrose mit massivem Auftreten geschädigter Tubuluszellen sind meist nur einige Makrophagen und geringfügig Monozyten im Aspirat; Lymphozyten fehlen hier auffälligerweise.

Abbildung 10: Increment bei AR verschiedener Grade und ATN

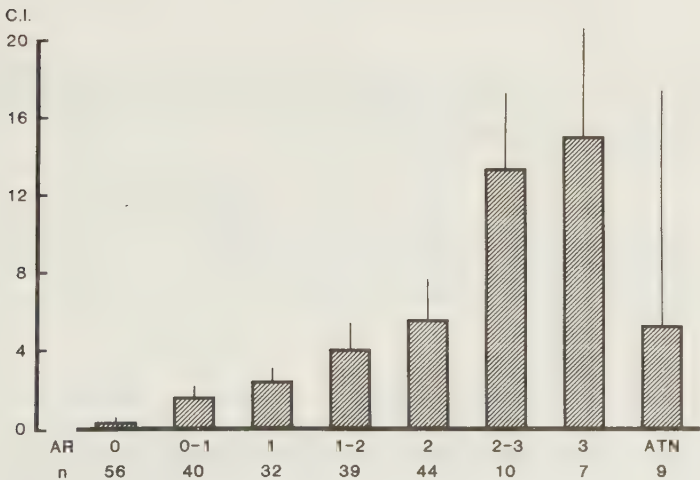


4.2.5. Corrected Increment (CI) bei Abstoßung (AR) und Akuter Tubulusnekrose (ATN)

Das Corrected Increment wurde, wie in 2.4.2. ausgeführt, durch die Multiplikation des Increments mit Faktoren der vermuteten immunologischen Aktivität errechnet.

Abbildung 11 zeigt das CI bei verschiedenen Graden der AR und bei ATN, ausgedrückt als Mittelwert mit Standardabweichung. Die Anzahl n entspricht der Verteilung von Tabelle 9. Mit Zunahme des AR-Grades ist ein kontinuierlicher Anstieg im CI zu beobachten, wobei ein deutlicher Sprung zwischen AR Grad 2 und AR Grad 2 - 3 zu erkennen ist. Die ATN weist einen mittleren Wert im CI auf, wobei die Abgrenzung zu AR Grad 2 durch die typische Zellverteilung gegeben ist.

Abbildung 11: CI von insgesamt 232 FNAC-Ergebnissen, ausgedrückt als Mittelwert mit Standardabweichung bei verschiedenen Graden der AR und bei ATN



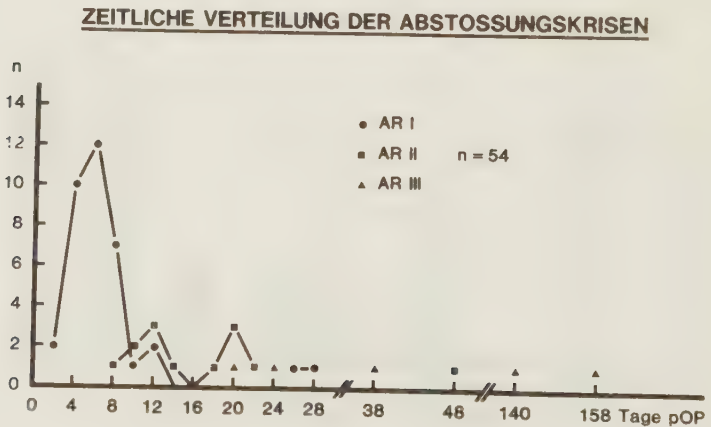
4.3. Verlaufsbeobachtungen

4.3.1. Zeitpunkt des Auftretens Akuter Abstoßungskrisen (AR)

Bei 12 Patienten bestanden keine Anzeichen eines pathologischen Transplantatgeschehens. Dagegen wurden bei 36 Patienten insgesamt 54 Akute Abstoßungskrisen im Verlauf beobachtet, wovon bei 13 Patienten eine II. Abstoßungskrise nachgewiesen werden konnte und bei 5 Patienten sich dieser eine III. Abstoßungskrise anschloß.

Abbildung 12 zeigt das zeitliche Auftreten dieser Abstoßungskrisen. Das Auftreten von AR I ist gehäuft zwischen dem 4. und 8. postoperativen Tag zu beobachten. AR II schließt sich direkt diesem Zeitraum an; zwei kleinere Gipfel sind am 12. und 20. postoperativen Tag zu verzeichnen. Für die AR III kann keine Häufung angegeben werden.

Abbildung 12:



4.3.2. Zeitpunkt des Auftretens der Akuten Tubulusnekrose

Eine ATN wurde bei 5 Patienten in 9 FNB diagnostiziert. Die typischen Anzeichen, mit massiver Tubuluszelldegeneration und mäßiger Monozyten/Makrophageninfiltration, traten in allen Fällen unmittelbar postoperativ in Erscheinung. Bei einem Patienten war die ATN bereits am 3. postoperativen Tag rückläufig, bei drei weiteren Patienten konnten die Anzeichen über einen Zeitraum von 10 - 13 Tagen nachgewiesen werden. Ein Patient zeigte einen protrahierten Verlauf mit 28 Tagen.

Die Transplantatnieren zeigten während der ATN keinerlei Funktion.

4.3.3. Verlaufsbeschreibung am Beispiel der Patienten F.H. und K.N.

Bei 48 Patienten wurde eine postoperative Verlaufsbeobachtung vorgenommen. Exemplarisch wird die Verlaufsbeschreibung am Beispiel der Patienten F.H. und K.N. dargelegt.

Patient F.H.

Abbildung 13 zeigt die prozentuale Zellverteilung im peripheren Blut, in der FNB und im Increment, aufgetragen gegen die postoperativen Tage, die spezielle Therapie und den Befund der Aspirationscytologie.

Abbildung 14 gibt analog, das dem jeweiligen Befund zugrundeliegende CI, die Anzahl der Parenchymzellen im Aspirat, die tägliche Ausscheidungsmenge, sowie den Serumkreatininspiegel wieder.

5. Tag: Ausscheidung 1700 ml, keine Dialysepflicht,
Basistherapie: Azathioprin und Prednisolon,
Transplantat unauffällig,
FNAC: Keine AR, CI 0,9.

7. Tag: Ausscheidung rückläufig, Dialysepflicht,
Transplantat konsistenzvermehrt,
FNAC: AR Grad 2 - 3 bestätigt den Funktionsverlust.
8. Tag: Stanzbiopsie durchgeführt, die Histologie bestätigt
eine akute mittelgradige, zelluläre Abstoßung mit
geringer ischämischer Schädigung; kein Anhalt für
humorale Beteiligung.
Therapiebeginn mit 500 mg Methylpred./die für 3 Tage.
9. Tag: Ausscheidung ansteigend, Serumkreatinin rückläufig,
FNAC: AR Grad 0 - 1 zeigt bereits den Therapieeffekt.
- 12.-19. Kreatinin langsam fallend, Ausscheidung konstant gut,
Tag: FNAC: AR Grad 1 - 2, am 19. Tag AR Grad 2.
21. Tag: Ausscheidung rückläufig, Kreatinin konstant,
Transplantat deutlich vergrößert,
FNAC: AR Grad 3 (Hinweis auf irreversible Schädigung),
Therapiebeginn mit ALG 40 mg/kgKG/die kombiniert mit
500 mg Methylprednisolon/die.
23. Tag: Ausscheidung ansteigend, Kreatinin konstant,
Transplantat vergrößert,
FNAC: AR Grad 1, rückläufige Tendenz aufgrund der Therapie.
28. Tag: Kreatinin deutlich angestiegen, Ausscheidung konstant,
Transplantat unverändert groß,
FNAC: Keine Hinweise für AR,
Stanzbiopsie durchgeführt, die Histologie lautet:
Schwere akute, teils humorale, teils zelluläre Trans-
plantatreaktion mit glomerulären Schlingen- und fi-
brinoiden Gefäßwandnekrosen.
30. Tag: Explantation des Transplantates aufgrund klinischer
Indikation,
FNAC: Parenchymzellnekrose mit geringgradiger Makro-
phageninfiltration,
Histologie: Schwer geschädigtes Transplantat mit in-
terstitiellen Blutungen und Nekrosen, mit Zeichen ei-
ner mittelschweren zellulären Transplantatreaktion
und akuten Vaskulopathie.

Abbildung 13:

Prozentuale Zellverteilung im peripheren Blut, in der FNB und im Increment, aufgetragen gegen die Zeit, die spezielle Therapie und die FNAC.

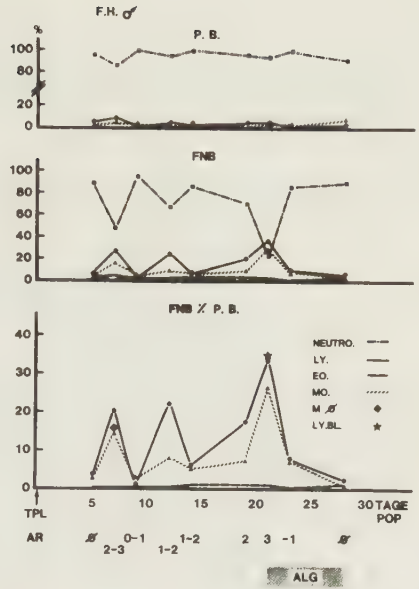
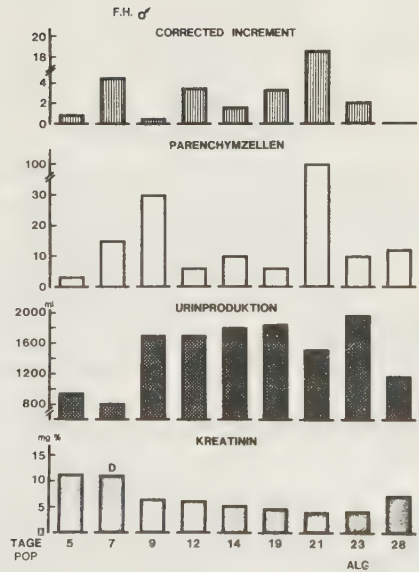


Abbildung 14:

CI der FNAC, Parenchymzellen, Ausscheidung und Serumkreatinin im postoperativen Verlauf.



Patientin K.N.

Abbildung 15 und Abbildung 16 entsprechen der folgenden Verlaufsbeschreibung.

4. Tag: Die Ausscheidung beträgt 300 ml, Dialysepflicht, Basistherapie: Azathioprin und Prednisolon, FNAC: AR Grad 1, Therapiebeginn: 250 mg/die Methylpred. für 2 Tage.
8. Tag: Transplantatfunktion unverändert, FNAC: AR Grad 1.
10. Tag: Transplantatfunktion unverändert, Transplantat vergrößert und druckschmerzhaft, FNAC: AR Grad 1 mit zunehmender zellulärer Infiltration, Therapiebeginn: ALG 40 mg/kgKG/die, 250 mg/die Methylpr.
12. Tag: Ausscheidung ansteigend, dennoch Dialysepflicht, FNAC: AR Grad 3 trotz eingeleiteter Therapie, massives Auftreten geschädigter Tubuluszellen infolge AR.
15. Tag: Ausscheidung ansteigend, Dialyse entfällt, Transplantat unauffällig, FNAC: AR Grad 2, Methylprednisolon abgesetzt.
18. Tag: Ausscheidung ansteigend, Serumkreatinin rückläufig, Transplantat unauffällig, ALG-Therapie abgesetzt, FNAC: AR Grad 2.
23. Tag: Zunehmende Funktionsverbesserung, Transplantat vergrößert und druckschmerzhaft, FNAC: Persistierende AR Grad 2, Therapiebeginn: Erneute Applikation von ALG und Methylprednisolon wegen des Lokalbefundes.
32. Tag: Zufriedenstellende Transplantatfunktion, Transplantat vergrößert und druckschmerzhaft, FNAC: Keine Anzeichen einer AR, erfolgreiche Therapie.
37. Tag: Transplantatfunktion unverändert, Lokalbefund unverändert, FNAC: Erneute AR Grad 1 - 2, Histologie: Akute interstitielle Transplantatreaktion, mit ausgeprägtem interstitiellem Ödem und Blutungen bei nur mäßiggradiger zellulärer Infiltration.

Abbildung 15:

Zellverteilung in p.B.,
FNB und Increment, auf-
tragen gegen die Zeit,
Therapie und FNAC-Befund.

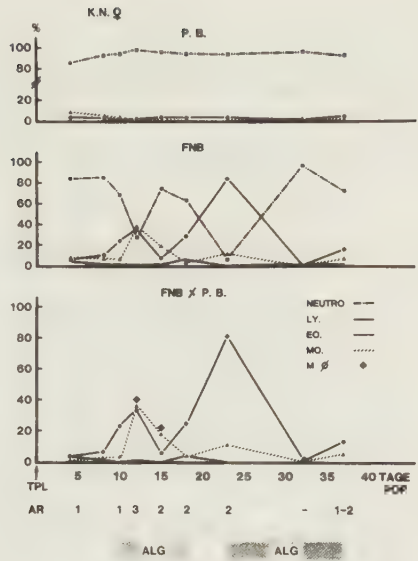
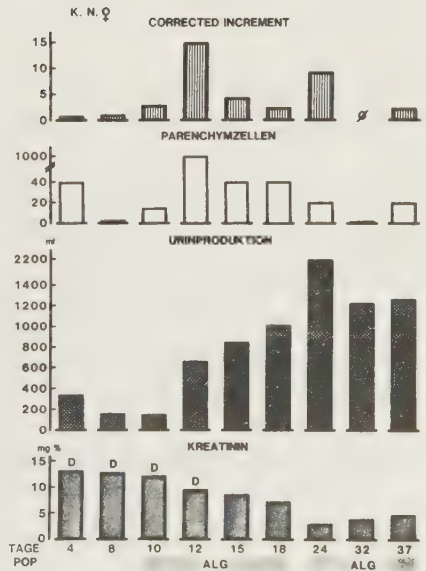


Abbildung 16:

CI und Parenchymzellen der
FNAC, Ausscheidung und Serum-
kreatinin im postoperativen
Verlauf.



Bei nun einsetzender progredienter Funktionsverschlechterung war eine erneute Therapie aufgrund der bereits erreichten Maximaldosis nicht mehr möglich. Bei zunehmendem Lokalbefund wurde die Niere am 59. Tag infolge therapieresistenter Abstoßung explantiert.

4.4. Wertigkeit der Feinnadelaspirationscytologie

4.4.1. Gegenüberstellung: FNAC - Klinische Symptome

Zeitliche Korrelation von FNAC und Klinik am Tag der FNB

In Abbildung 17 werden FNAC und klinische Symptome zum Zeitpunkt der FNB gegenübergestellt. Als positiv klinische Symptome wurden gewertet: Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Abgeschlagenheit, erhöhter Temperatur, Fieber und Gelenkschmerzen sowie Veränderungen des Transplantatlokalbefundes mit Schwellung, Organvergrößerung, Druckschmerzhaftigkeit und Konsistenzvermehrung. Die FNAC-Befunde sind aufgelistet in: Keine AR, Grade der AR und ATN. Die markierten Zahlenwerte entsprechen jenen Fällen, in denen der FNAC-Befund durch klinische Symptome belegt werden konnte, wobei bereits das Vorhandensein eines einzigen klinischen Parameters gewertet wurde. Eine Übereinstimmung FNAC - Klinische Symptome ist am Tag der FNB in ca. 53 % der Fälle gegeben.

Zeitliche Korrelation von FNAC und Klinik im Beginn der AR

Bei 54 Abstoßungskrisen wurde das zeitliche Auftreten von FNAC-Befund und klinischen Symptomen gegenübergestellt. (Abb. 18)

Bei 26 beginnenden Abstoßungskrisen, dies entspricht 48 %, wurde der positive FNAC-Befund durch die vorhandenen klinischen Symptome belegt.

Bei 24 beginnenden Abstoßungskrisen, dies entspricht 44 %, zeigte die FNAC bereits Zeichen einer AR bei unauffälligem klinischen Befund. 6 dieser Abstoßungsreaktionen verliefen

klinisch völlig stumm, bei den restlichen 18 trat die klinische Symptomatik um Tage verzögert in Erscheinung.

Bei 4 beginnenden Abstoßungskrisen, dies entspricht 7 %, bestanden klinische Hinweise auf eine Transplantatreaktion bei unauffälliger FNAC. 3 dieser Abstoßungskrisen wurden feinnadelbiopsisch nicht nachgewiesen, 1 Abstoßungsreaktion zeigte nach 2 Tagen einen positiven FNAC-Befund.

In dieser Gegenüberstellung kommt zum Ausdruck, daß in 48 % FNAC und klinische Symptome die beginnende Abstoßung gleichzeitig anzeigen, daß in 44 % durch die FNAC die Abstoßung früher diagnostiziert wird und lediglich in 7 % der Fälle die FNAC der Klinik nachhängt.

Als Zeitpunkt des Abstoßungsbeginns wurde die Diagnosestellung mit konsekutiver Abstoßungstherapie gewählt.

4.4.2. Gegenüberstellung: FNAC - Histologie

38 Feinnadelbiopsien wurden im Hinblick auf die Transplantatdiagnose mittels Histologie überprüft. In 36 Fällen wurde am gleichen Tag neben der FNB eine Stanzbiopsie des Transplantates mit Gewinnung einer Histologie vorgenommen. In 2 Fällen wurden die Untersuchungen an verschiedenen Tagen durchgeführt, wie nachfolgend gesondert erwähnt. (Abb. 19)

Bei der Gegenüberstellung des histologischen Befundes wurde die Aussage des Pathologen herangezogen bezüglich:

- 1) Akute zelluläre Abstoßung,
- 2) Chronische zelluläre Abstoßung,
- 3) Akute Tubulusnekrose, bzw. Zeichen einer ischämisch geschädigten Transplantatniere.

Unberücksichtigt blieben dabei Veränderungen, die nur im Gewebeverband beurteilbar sind, wie Zeichen einer Glomerulopathie, Vaskulopathie, Tubulusatrophie und Ödemsklerose.

30 Gegenüberstellungen mit übereinstimmenden Befunden in Abhängigkeit zum Grad der Abstoßung

- 4 FNB mit AR Grad 0 - 1 wurden vom Pathologen als geringgradige zelluläre Transplantatreaktion beurteilt.
- 7 FNB mit AR Grad 1 wurden histologisch als mäßiggradige bis geringgradige zelluläre Reaktion diagnostiziert. Hierunter fällt eine FNB deren zugeordnete Stanzbiopsie 3 Tage später erfolgte und der Pathologe einen Restzustand einer zellulären Reaktion beobachtete.
- 3 FNB mit AR Grad 1 - 2 wurden histologisch mit mäßiggradige bis geringgradige Reaktion oder mäßiggradige akute Reaktion befundet.
- 6 FNB mit ebenfalls AR Grad 1 - 2 zeigten histologisch eine mittelgradige oder mittelschwere Transplantatreaktion.
- 6 FNB mit AR Grad 2 zeigten histologisch eine mittelschwere bis schwere zelluläre Abstoßung.
- 1 FNB mit AR Grad 2 - 3 war histologisch eine akute zelluläre Abstoßung.
- 3 FNB mit Akuter Tubulusnekrose wiesen im histologischen Befund Zeichen einer ischämischen Schädigung bzw. eine Akute Tubulusnekrose auf.

Bei diesen 30 FNB konnte die gestellte Diagnose in allen Fällen durch den Histologiebefund bestätigt werden.

5 Gegenüberstellungen mit geringfügiger Divergenz in Abhängigkeit zum Grad der Abstoßung

- 2 FNB mit AR Grad 2 zeigten histologisch eine akute geringgradige zelluläre Abstoßung. Die akute Transplantatreaktion trat aspirationscytologisch in massiver Form in Erscheinung, was dazu führte, den Abstoßungsgrad höher festzusetzen.
- 1 FNB mit AR Grad 2 - 3 wurde histologisch mit gering- bis mäßiggradige zelluläre Abstoßung befundet. Die Prognose des Pathologen lautete: Noch Wende möglich. Nach 5 Tagen mußte das Transplantat infolge totaler Abstoßung explantiert werden.

Abbildung 19: Korrelation: FNB - Histologie

n	FNB	C.I.	Histologischer Befund
4	0-1	$1,4 \pm 0,5$	geringgradige AR
7	1	$1,5 \pm 0,9$	mäßiggradige bis geringgradige AR
3	1-2	$2,4 \pm 0,5$	mäßiggradige (bis geringgradige) (akute) AR
6	1-2	$3,7 \pm 1,6$	mittelgradige, mittelschwere AR
6	2	$6,0 \pm 4,1$	mittelschwere bis schwere AR
1	2-3	4,5	akute AR
3	ATN	(13,5)	ischämisch geschädigte Niere
2	2	$5,1 \pm 3,7$	akute geringgradige AR
1	2-3	8,8	akute gering- bis mäßiggradige AR
1	2	18,0	gering- bis mäßiggradige AR
1	Ø	1,0	schwere mittelgradige AR
1	0-1	2,1	schwere humorale AR
1	Ø	-	akute humorale u. zelluläre AR
1	Ø	-	chronische AR, mäßig zelluläre, teils humorale AR

1 FNB mit AR Grad 3 wurde histologisch als gering- bis mäßig-gradige zelluläre Abstoßung beurteilt. 2 Tage später sistierte die Transplantatfunktion.

1 FNB ohne Zeichen einer AR war histologisch eine schwere mittelgradige zelluläre Transplantatreaktion. Die FNB erfolgte am 46. Tag, die Abstoßungstherapie wurde am 47. Tag abgesetzt und die Stanzbiopsie erfolgte am 48. Tag.

Diese 5 Gegenüberstellungen weisen gradmäßig unterschiedliche Beurteilungen auf, die teilweise auf methodische Unterschiede zurückzuführen sind, bzw. therapiebedingt erscheinen. Bei Kenntnis des klinischen Verlaufs bzw. dessen retrospektiver Betrachtung dürfte der FNAC-Befund glaubwürdig sein.

3 Gegenüberstellungen mit divergenten Befunden

1 FNB mit AR Grad 0 - 1 zeigte histologisch eine schwere humorale Abstoßung mit zellulärer Beteiligung.

1 FNB ohne Anzeichen einer AR erwies sich histologisch als akute humorale, teils zelluläre Transplantatreaktion.

1 FNB ohne Anzeichen einer AR wurde histologisch als chronische Transplantatreaktion mit mäßig zellulärer, teils humoraler Komponente befundet.

Diese 3 Gegenüberstellungen machen deutlich, daß humorale Abstoßungsreaktionen sich in der FNAC nicht abzeichnen und ferner eine mäßige zelluläre Beteiligung nur bedingt in Erscheinung tritt.

4.4.3. Gegenüberstellung: FNAC - Transplantatfunktion

Den Verlauf von insgesamt 54 Abstoßungskrisen unter spezieller Abstoßungstherapie geben die Abbildungen 20, 21 und 22 wieder.

Der FNAC-Befund, ausgedrückt als CI, wird der Transplantatfunktion mit den Parametern Serumkreatinin in mg% und Urinausscheidung in ml gegenübergestellt. Aufgetragen sind diese Zahlenwerte gegen die Zeit. Tag 0 entspricht dem Beginn der Abstoßung mit konsekutiver Therapie.

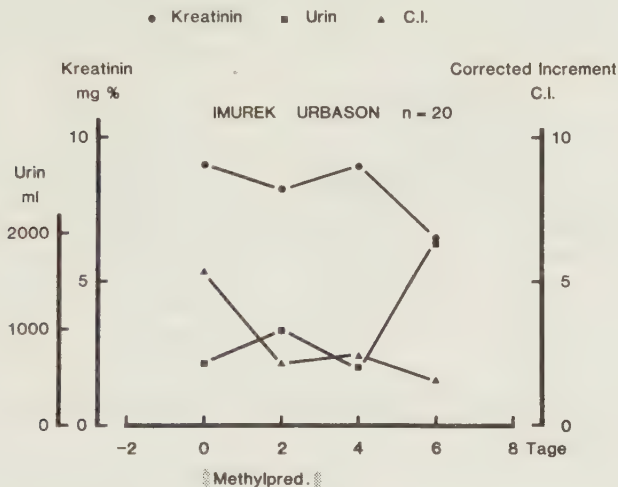
20 Abstoßungsreaktionen der leichten Form unter konventioneller Therapie

Die Basisimmunsuppression wurde mit Azathioprin und Prednisolon, die Abstoßungstherapie mit Methylprednisolon für 3 Tage, entsprechend der Tabelle 1 unter 3.4.1. und der Tabelle 3 unter 3.4.2. durchgeführt. Bei Dialysepflicht wurde ein Kreatininwert von 10 mg% angenommen.

Abbildung 20: Die Nieren zeigen unter Abstoßungstherapie eine Verbesserung der Transplantatfunktion bei rückläufigem FNAC-Befund. Bei Verabreichung von 500 mg Methylprednisolon am 1., 2. und 3. Tag der Abstoßung fällt das Kreatinin von anfänglich 9 mg% auf 6,6 mg% am 6. Tag. Im gleichen zeitlichen Intervall steigt die Ausscheidung von 600 ml auf 2000 ml an. Analog zu dieser Verbesserung der Transplantatfunktion fällt das CI von anfänglich 5,4 auf 2,2 bereits am 2. Tag.

Bei ausreichender Therapie verschwinden die Abstoßungszeichen im Transplantat innerhalb von 2 Tagen, die Transplantatfunktion setzt dagegen um einige Tage verzögert ein.

Abbildung 20: 20 Abstoßungsreaktionen der leichten Form unter konventioneller Therapie



27 Abstoßungsreaktionen der schweren Form unter konventioneller Therapie

Beobachtet wurden insgesamt 27 Abstoßungsreaktionen der schweren Form, die auf konventionelle Art therapiert wurden.

Entsprechend der Transplantatfunktion bei Abstoßungsbeginn wurde, wie in Abbildung 21 dargestellt, eine Unterteilung vorgenommen in:

- 5 Abstoßungskrisen mit guter Transplantatfunktion
- 12 Abstoßungskrisen mit mittlerer Transplantatfunktion
- 10 Abstoßungskrisen mit schlechter oder fehlender Transplantatfunktion.

Die Basisimmunsuppression erfolgte mit Azathioprin und Prednisolon, entsprechend der Tabelle 1 unter 3.4.1., die Abstoßungstherapie mit Methylprednisolon und ALG, entsprechend der Tabelle 3 unter 3.4.2.

Die beobachteten Parameter sind Serumkreatinin in mg%, die Ausscheidung in ml Urin und der FNAC-Befund als CI.

5. Abstoßungskrisen mit guter Transplantatfunktion (Abb. 21 oben)

Das Serumkreatinin zeigt 2 Tage vor Abstoßungsbeginn einen Mittelwert von 2,35 mg% und steigt mit Beginn der Abstoßung auf 3,0 mg% an. Mit einsetzendem Therapieeffekt wird der Ausgangswert nach 2 Tagen nahezu erreicht. Die Ausscheidung liegt zwischen 2000 und 3000 ml und zeigt lediglich einen geringen Rückgang am Tag 2. Das CI der FNAC liegt anfänglich bei 1,1 und steigt mit Abstoßungsbeginn unter deutlichen inflammatorischen Zeichen auf 4,2 an. Bereits am 2. Therapietag zeigt das CI einen Rückgang auf 2,5 mit Persistenz am 4. Tag.

Insgesamt bewirkten diese Abstoßungskrisen eine nur geringe Beeinträchtigung der Transplantatfunktion.

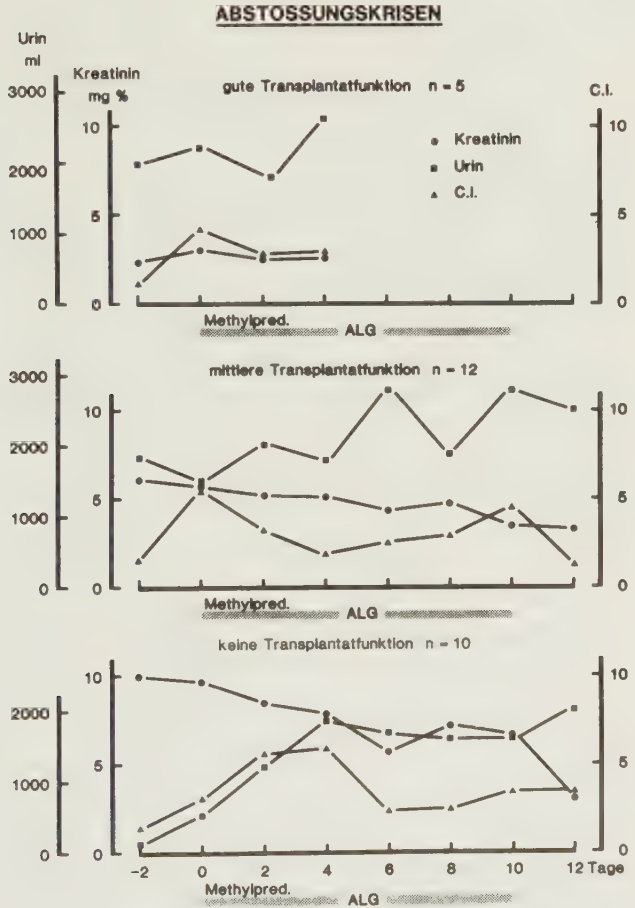
12. Abstoßungskrisen mit mittlerer Transplantatfunktion (Abb. 21 Mitte)

Das Kreatinin zeigt einen Ausgangswert von 6,1 mg% 2 Tage vor Abstoßungsbeginn und fällt trotz Abstoßungskrise mit eingeleiteter Therapie kontinuierlich auf 3,4 mg% bis zum 10. Therapietag ab. Die Ausscheidung geht mit Abstoßungsbeginn geringfügig zurück und erreicht bereits am 2. Therapietag den Ausgangswert von ca 2000 ml wieder. 2 Tage vor Abstoßungsbeginn ist das CI mit einem Wert von 1,5 geringgradig erhöht und zeigt erste Anzeichen einer beginnenden AR Grad 0 - 1. Am Tag 0 ist mit Abstoßungsbeginn das CI auf 5,7 angestiegen, entsprechend einer AR Grad 2. Unter Therapie wird bei kontinuierlichem Rückgang am 4. Tag der Ausgangswert wieder erreicht. Mit Absetzen des Methylprednisolons steigt das CI bis zum 10. Tag erneut auf einen Mittelwert von 4,5 an. Der Rückgang auf 1,2 am 12. Tag zeigt, daß die Abstoßungskrise überwunden ist.

10. Abstoßungskrisen mit schlechter Transplantatfunktion (Abb. 21. unten)

Das Kreatinin von 10 mg% zeigt bei Abstoßungsbeginn die unzureichende Transplantatfunktion. Es besteht Dialysepflicht. Unter einsetzender Therapie ist ein Abfall des Kreatinins auf

Abbildung 21: 27 Abstoßungsreaktionen der schweren Form unter konventioneller Therapie, unterteilt entsprechend der Transplantatfunktion bei Abstoßungsbeginn



5,7 am 6. Therapietag zu verzeichnen. In analoger Weise erfolgt ein Anstieg der Ausscheidung von anfänglich weniger als 500 ml auf ca. 1800 ml im gleichen Zeitraum. Die Abstoßungszeichen in der FNAC sind 2 Tage vor Abstoßungsbeginn geringfügig erhöht; das CI von 1,4 entspricht einer beginnenden AR Grad 0 - 1. Mit Abstoßungsbeginn steigt das CI auf 3,0 und bis zum 4. Tag auf 5,9 an, was eine massive AR Grad 2 bedeutet. Bereits am 6. Therapietag ist die Inflammation zurückgegangen, das Increment beträgt 2,3. Am 8. und 10. Therapietag wird eine erneute Abstoßung offensichtlich. Die zelluläre Inflammation zeigt sich in der FNAC mit einem Increment von 3,4, entsprechend einer AR Grad 1. Gleichzeitig wird eine Transplantatfunktionsverschlechterung mit Wiederanstieg des Serumkreatinins auf 7,2 mg% bei geringem Ausscheidungsrückgang erkennbar. Unter Fortführung der Therapie bis zum 10. Tag, kommt es am 12. Tag zu einem steilen Abfall des Serumkreatinins auf 3,0 mg% und die Ausscheidung steigt auf 2000 ml an. Dennoch persistieren die Zeichen einer AR Grad 1.

7 Abstoßungskrisen unter Cyclosporin A Therapie

Bei 8 Patienten wurde die Basisimmunsuppression nach Nierentransplantation mit dem fungalen Peptid Cyclosporin A durchgeführt, entsprechend der Tabelle 2 unter 3.4.1. Bei all diesen Patienten war für das Einsetzen dieses Medikaments eine gute Diurese innerhalb der ersten 6 Stunden nach Transplantation gefordert.

Bei 7 dieser 8 Patienten wurde eine Abstoßungsreaktion unter Cyclosporin A beobachtet, die mit Methylprednisolon, wie in Tabelle 4 unter 3.4.2. dargelegt, behandelt wurde. Den Verlauf dieser Abstoßungsreaktionen gibt Abbildung 22 wieder.

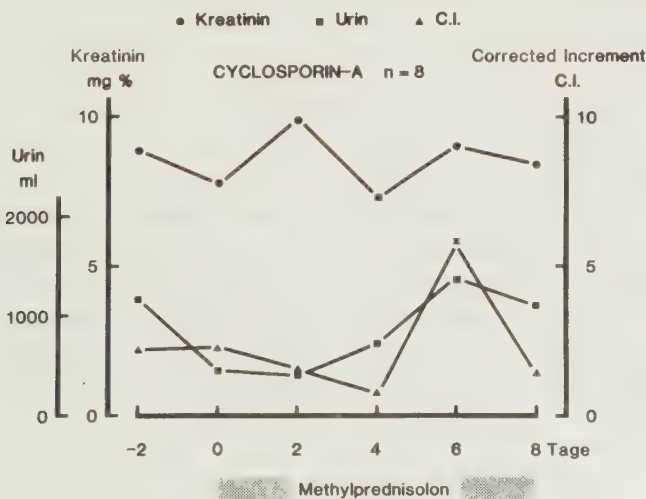
Am Tag 0 wurde wegen Verdachts auf Abstoßung bei entsprechend klinischer Symptomatik, die Therapie mit täglich 500 mg Methylprednisolon als Bolusinjektion begonnen. Das Transplantat zeigte keine ausreichende Funktion; die Patienten waren dialysepflichtig. Die Ausscheidung war mit 450 ml minimal. In der FNAC waren Zeichen einer akuten zellulären Reaktion erkennbar; das CI von 2,4 entsprach einer AR Grad 1. Am 3. Therapietag ging das Kreatinin

geringfügig zurück, die Ausscheidung stieg auf 750 ml an. Die FNAC zeigte keine wesentliche Änderung. Am 6. Therapietag stieg die Ausscheidung auf 1040 ml an bei persistierendem Serumkreatininspiegel von 9,1 mg%. Im CI von 5,7 zeigten sich deutlich Zeichen einer AR Grad 2. Unter Fortführen der Therapie waren am 9. Therapietag die Abstoßungszeichen stark rückläufig. Es zeigte sich lediglich noch eine Restinflammation mit einem CI-Wert von 1,4, entsprechend AR Grad 0 - 1. In analoger Weise nahm das Transplantat seine Funktion auf. Das Kreatinin fiel auf 6,2 mg%, die Ausscheidung stieg auf 1730 ml an.

Ein Patient zeigte, bei unmittelbar nach Transplantation einsetzender, guter Funktion, Serumkreatininwerte von 1,0 mg% bis 1,3 mg% bei guter Ausscheidung. Eine feinnadelbiopsisch diagnostizierte Abstoßung Grad 1 - 2, mit einem CI von 4,2, bewirkte einen Anstieg des Kreatinins auf 2,0 mg%. Nach 3-tägiger Methylprednisolon-Therapie waren die Abstoßungszeichen verschwunden und die Ausgangswerte wieder erreicht.

Auffallenderweise waren in den FNAC-Präparaten der mit Cyclosporin A behandelten Patienten stark vermehrt Parenchymzellen, insbesondere Tubuluszellen zu finden. Meist wiesen diese starke degenerative Veränderungen auf.

Abbildung 22: 7 Abstoßungskrisen unter Cyclosporin A Therapie



5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methode

5.1.1. Feinnadelbiopsie

Die FNB ist eine invasive, jedoch einfache Untersuchungsmethode. Sie erfordert strengste Beachtung der Asepsis. Bei palpatorisch gut lokalisierbarem Transplantat gelingt die Zellaspiration aus Infiltrationsherden und Rindenparenchym in aller Regel. Lediglich 5 % der durchgeführten FNB konnten nicht gewertet werden, da nicht eindeutig repräsentative Parenchymzellen differenzierbar waren.

Die FNB ist kaum schmerzhaft. Der Schmerzcharakter scheint einer Venenpunktion vergleichbar.

Die FNB zeigte in den bisher durchgeführten 250 Fällen keine Komplikationen. P. Häyry induzierte einmalig bei 1300 FNB eine, über mehrere Tage andauernde Makrohämaturie mit Blasentamponade. In diesem Fall war eine atypische Transplantatanastomose durchgeführt worden (55). Das Auftreten bzw. eine Verstärkung einer geringfügigen Mikrohämaturie war nicht eindeutig von der, in der Mehrzahl der Fälle vorbestehenden Mikrohämaturie abzugrenzen.

Die FNB kann täglich, ja sogar mehrmals täglich wiederholt werden. Sie erlaubt somit eine kontinuierliche Überwachung der im Transplantat ablaufenden Prozesse.

Die FNB zeigt eine unterschiedlich starke Blutbeimengung im Aspirat aufgrund der als parenchymatöses Organ gut durchbluteten Transplantatniere. Mit der Bestimmung des Differentialblutbildes und dessen Subtraktion von der AC, läßt sich diese "Kontamination" rechnerisch eliminieren. Das ebenfalls angefertigte Ausstrichpräparat des peripheren Blutes ermöglicht den Vergleich mit dem Cytozentrifugenpräparat des peripheren Blutes. Es stellt somit den Leerwert der Methode dar.

Das FNB-Aspirat wird in heparinisierte Tris-Hank'scher Lösung suspendiert und bereits innerhalb einer Stunde nach Zellgewinnung im Labor bearbeitet, sodaß eine Zellschädigung infolge Lagerung unwahrscheinlich ist.

Die Cytozentrifugation erfolgt zur Vermeidung mechanischer Zellalteration bei geringer Drehzahl und kurzer Dauer. Endothelzellen neigen dabei, trotz schonender Bearbeitung, häufig zu Zellmembranläsionen und cytoplasmatischen Verformungen. Die Abgrenzung artefiziell bedingter, von bereits in-situ erfolgten Endothelläsionen, ist bei mäßiger Ausprägung nicht sicher möglich. Dagegen ist die Abgrenzung bei schwer geschädigten Transplantaten, aufgrund des massiven Befundes und der dabei vermehrt auftretenden Parenchymzellen eindeutig. Tubuluszellen und Infiltrationszellen zeigen keine artefiziell bedingten Zellschädigungen.

Die Färbung nach Pappenheim ist unproblematisch. Bei genau eingehaltener Färbetechnik sind die Inflammations- und Parenchymzellen gut differenzierbar. Zu beachten ist, daß der pH-Wert neutral gehalten wird, die Färbereagenzien geschlossen gelagert und jeweils frisch angesetzt werden, um die Verflüchtigung alkoholischer Bestandteile zu vermeiden.

Bearbeitung und Beurteilung erfordern ca. 1 Stunde pro FNB, sodaß im Idealfall zwei Stunden nach erfolgter FNB das Ergebnis feststeht.

5.1.2. Stanzbiopsie als alternative Methode

Neben der Feinnadelbiopsie zur cytologischen Beurteilung, wird bereits seit längerer Zeit die Stanzbiopsie zur histologischen Diagnostik, der im Transplantat ablaufenden Veränderungen, durchgeführt. Die Betrachtung eines Gewebeschnittes stellt derzeit, ohne Einschränkung, die exakteste Methode zur Beurteilung der Transplantatintegrität dar (85). Verschiedene Techniken der Licht-, Immunfluoreszenz- und Elektronenmikroskopie lassen pathologische Veränderungen der Gefäße, der Glomerula, der Tubuli als auch des Interstitiums erkennen.

Allerdings ist die Stanzbiopsie der Niere, als auch der Transplantatniere, in erhöhtem Maße mit dem Auftreten ernsthafter Komplikationen behaftet. Als solche gelten intrarenale und perirenale Hämatome sowie Nierenbeckenblutungen mit Gefährdung sowohl des Transplantates als auch des Patienten. Die Komplikationsrate der orthotop gelegenen Niere liegt zwischen 4 % und 8 % (124) bzw. reicht bis zu 15 % (87). Bei Kindern wird eine Komplikationsrate von 12 % (88) genannt. Aufgrund der bei Abstoßung gegebenen Transplantatschwellung sowie der Transplantatbrüchigkeit bei den mit Cyclosporin A behandelten Patienten dürfte die Stanzbiopsie von Nierentransplantaten mit noch höheren Risiken behaftet sein.

Eigene Beobachtungen nach Stanzbiopsien, deren Ergebnisse den FNAC-Befunden gegenübergestellt wurden, bestätigen diese Komplikationsrate.

Aus diesen Gründen ist die Indikation zur Stanzbiopsie des Transplantates streng zu stellen (124, 88).

Als Verlaufskontroll-Verfahren in der postoperativen Phase ist sie in kurzzeitigen Abständen nicht anwendbar. Sie wird vornehmlich in halb- bis einjährigen Abständen zur Transplantatbeurteilung und Prognosestellung eingesetzt.

Feinnadelbiopsie und Stanzbiopsie sollten als sich ergänzende Methoden in der Diagnostik der Transplantatreaktionen zur Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit gesehen werden.

5.2. Diskussion klinischer Ergebnisse

Bei den postoperativ feinnadelbiopsisch überwachten Patienten handelte es sich vornehmlich um Ersttransplantierte; nur 2 Patienten mit einer Zweittransplantation waren in der Studie. Da die 1-Jahresüberlebensrate der Transplantate 1980/81 zwischen 50 und 60 % lag, wird in naher Zukunft ein Bedarf an Zweittransplantaten von 20 bis 40 % der Ersttransplantationen zu erwarten sein (94).

Zwei Patienten mit diabetischer Nephropathie erhielten eine Simultantransplantation von Niere und Pankreas (75, 76). Der erste Patient verstarb bei funktionierendem Nieren- und Pankreastransplantat infolge Leberversagens. Beim zweiten Patienten wurde am 8. postoperativen Tag die Pankreasexplantation bei funktionierendem Nierentransplantat notwendig.

Patienten im mittleren Lebensalter bilden derzeit den Hauptanteil der Transplantierten. Die Transplantation im Kindesalter wird bei gegenwärtig noch geringen Erfahrungswerten in erhöhtem Maße angestrebt, da von einer erfolgreichen Nierentransplantation eine günstigere Beeinflussung der körperlichen und geistigen Entwicklung erwartet wird, als dies durch eine chronische Hämodialyse möglich ist (73). Die Ausdehnung der allogenen Nierentransplantation ins höhere Erwachsenenalter, d. h. über 50 Jahre hinaus, bedeutet die verstärkte Einbeziehung von Risikopatienten aufgrund pulmonaler und kardialer Vorerkrankungen (77, 94).

Hinsichtlich der Grunderkrankung ist die chronische Glomerulonephritis, gefolgt von der chronischen Pyelonephritis die häufigste Ursache der zur Transplantation führenden terminalen Niereninsuffizienz. Eigene Ergebnisse entsprechen darin im wesentlichen den bis 1977 in den Weltreports (94) der Human Renal Transplant Registry veröffentlichten Schwerpunktsverteilungen.

5.3. Diskussion experimenteller Ergebnisse

5.3.1. Entzündliche Reaktion bei Akuter zellulärer Abstoßung

Die Akute zelluläre Abstoßung ist die wichtigste und häufigste Störung der Transplantatfunktion; und sie ist die häufigste Ursache des Transplantatverlustes (80). Gekennzeichnet durch eine Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ, wird sie im wesentlichen durch zellgebundene Immunphänomene vermittelt (43, 69, 99, 118).

Mit der FNAC gelingt es erstmalig, in kurzzeitigen Abständen die ablaufenden Reaktionen im Transplantat zu verfolgen (54, 55). Mit der Aspiration von Infiltrationszellen und Nierenparenchymzellen kann eine Aussage zur zellulären Abstoßungsreaktion und differentialdiagnostisch zur Akuten Tubulusnekrose gemacht werden (52, 53).

Die Akute zelluläre Abstoßung ist aufgrund der vorwiegend vertretenen, charakteristischen Zellpopulationen cytologisch abgrenzbar. Aus dem sich ergebenden Increment sowie dem errechneten Corrected Increment ist eine Einteilung der Abstoßungsintensität in Graden möglich.

Pathogenetisch gesehen läuft die Akute zelluläre Reaktion in 4 Phasen ab: Induktionsphase, Proliferationsphase, Produktionsphase und Reaktionsphase (103).

Die Induktionsphase ist feinnadelbioptisch nicht zu erfassen. Infolge der Antigenexpression im Transplantat erfolgt eine spezifisch immunogene Stimulation (107), wobei Antigene des Major-Histokompatibilitätskomplexes in erster Linie dafür verantwortlich gemacht werden (123). Die vorwiegend auf Lymphozyten nachweisbaren LD-Antigene sowie die serologisch bestimmbaren SD-Antigene scheinen die stärkste immunogene Wirkung zu haben. Inwieweit schwache Antigensysteme des Minor-Histokompatibilitätskomplexes, das ABO-System, das Lewis-System sowie das vom männlichen Geschlechtschromosom determinierte HY-Antigen einen immunogenen Reiz darstellen, ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt (10).

Hypothetische Vorstellungen im Hinblick auf eine starke immunogene Stimulation (56, 57, 59, 121) gehen davon aus,

- daß der gleichzeitigen Expression von SD- und LD-Antigenen auf B-Lymphozyten des Transplantates eine große Bedeutung zukommt,
- daß Passenger-Leukozyten das Transplantat verlassen, in lymphatische Organe des Empfängers einwandern und dort immunogen wirken,

- daß neben zellgebundenen Antigenen auch lösliche Faktoren, beispielsweise die Interleukine, immunogen wirksam sind,
- daß Subpopulationen der Monozyten und Makrophagen eine starke Expression der Transplantationsantigene aufweisen,
- daß Parenchymzellen SD- und/oder LD-Antigene in immunogener Weise präsentieren, auf ihnen Blutgruppenantigene lokalisiert sind und vor allem an Endothelzellen Antigene nachweisbar sind, die Gemeinsamkeiten mit Monozyten haben,
- daß organspezifische Antigene ebenfalls eine Rolle spielen.

Diese wahrscheinlich komplex wirksame, immunogene Stimulation führt zur Aktivierung spezifischer Lymphozyten- und Monozyten-subpopulationen des Empfängerorganismus (117).

Die Proliferationsphase ist in der FNAC vermutlich als Abstoßung Grad 1 zu erkennen. Untersuchungen von P. Häyry deuten darauf hin, daß T-Helferzellen die Proliferation von T-Suppressorzellen und T-Killerzellen induzieren (8, 37, 45, 60, 62, 101). Zugleich erfolgt, ebenfalls ausgelöst durch die T-Helferzellen eine B-Zellstimulation und die Aktivierung des Monozyten-Makrophagensystems. Diesen Vorgängen entsprechend, ist im Transplantat eine Akkumulation von Entzündungszellen zu beobachten (7, 93, 115). Aufgrund der beginnenden Abstoßung werden die Zellinfiltrate in der FNAC aus Lymphoblasten, Plasmablasten, Lymphozyten und Plasmazellen gebildet. Dagegen sind Subpopulationen cyto-logisch nicht differenzierbar (107, 116). Lediglich die großen granulierten Lymphozyten können den natürlichen Killer Zellen zugeordnet werden.

Die Produktionsphase könnte in der FNAC als Grad 2 der Akuten zellulären Abstoßung angesehen werden. Lymphozyten, aktivierte Lymphozyten und Monozyten beherrschen das Bild. Den großen Lymphozyten wird eine Antikörperproduktion zugeschrieben. Die überwiegend vertretenen kleinen Lymphozyten repräsentieren hauptsächlich T-Killerzellen mit cytotoxischer Aktivität. Die Monozyten, ebenfalls stark erhöht, weisen bedingt Anzeichen einer aktivierten Phagozytosefähigkeit auf. Cytotoxizität,

Antikörperproduktion und beginnende Phagozytose führen zu massiver Transplantatschädigung (62, 63, 81, 110).

Die Reaktionsphase der Akuten zellulären Abstoßung dürfte in der FNAC der Abstoßung Grad 2 - 3, bzw. bei irreversibler Schädigung Grad 3 zuzuordnen sein. Die zelluläre Infiltration, bestehend aus Lymphozyten, stark vermehrt Monozyten und Makrophagen, erreicht maximale Intensität. Zytotoxizität und Phagozytose zerstören das Transplantat (7, 113).

Mit zunehmender Transplantatschädigung zeigen sich in der FNAC vermehrt alterierte Parenchymzellen. Tubulus- und Endothelzellen weisen Anzeichen von Vakuolisierung und Zellhydrops auf. Kernpyknose und Karyorhexis führen zum Zelltod. Diese abstoßungsbedingte Parenchymzellschädigung ist von der Akuten Tubulusnekrose zu trennen.

5.3.2. Akute Tubulusnekrose

Bei der Akuten Tubulusnekrose besteht das Aspirat vornehmlich aus massiv geschädigten Tubuluszellen, die zum Teil in größeren Zellverbänden liegen. Infiltrationszellen werden dagegen nicht beobachtet. Lediglich einige Monozyten und vermehrt phagozytierende Makrophagen, in Abräumfunktion nekrotischer Zellen, werden angetroffen (55).

5.3.3 Bewertung der Abstoßungsintensität

Unter immunsuppressiver Therapie sind im peripheren Blut kaum Zellverschiebungen erkennbar. Die Granulozytose von 60 - 80 % kompensiert die therapeutisch induzierte Lymphopenie. Im Transplantat dagegen sind cytologisch und histologisch bei Abstoßung massive Zellverschiebungen zu beobachten. Dies legt nahe, daß das sich daraus ergebende Increment als abstoßungsspezifisch zu werten ist.

Die Errechnung des Corrected Increment beruht auf einer aus Computer-Studien getroffenen Bewertung der einzelnen Zelltypen, entsprechend ihrer mutmaßlichen immunologischen Potenz. Die von P. Häyry nach 1300 FNB durchgeführte retrospektive Analyse rechtfertigt die unterschiedlichen Multiplikationsfaktoren. Eigene Beobachtungen bestätigen, daß das CI die Intensität der Akuten zellulären Abstoßung quantitativ adäquat wiedergibt.

Die Zuverlässigkeit der FNAC bei Akuten zellulären Abstoßungsreaktionen zeigt der Vergleich mit dem Zelldispersat abgestossener, nach Explantation enzymatisch aufbereiteter Transplantatnieren (54, 62). Die differenzierbaren Zellpopulationen entsprechen in ihren Anteilen denen der FNAC im wesentlichen.

Eigene FNB an explantierten Nierentransplantaten, unmittelbar nach operativer Entfernung, führten zu dem Befund einer AR Grad 3 mit massiver Parenchymzellschädigung, gekennzeichnet durch Tubulus- und Endothelzellnekrosen.

Die genaue Identifizierung der lymphatischen Zellen ist bei deren Inkubation mit monoklonalen Antiseren möglich (95).

Die Inkubation der Zellen des Feinnadelaspirates mit SD- und LD-Antiseren des Major-Histokompatibilitätskomplexes und deren Markierung im Staphylokokkus-aureus-Assay erlaubt die Bestimmung der HLA- A-, B-, C- und DR-Antigene auf Infiltrationszellen und Parenchymzellen (52, 55, 59, 116).

Die Differenzierung der Zellsubpopulationen steht jedoch primär im Interesse der Grundlagenforschung zur Aufdeckung der Abstoßungsmechanismen (6, 26, 101). Im Hinblick auf die sichere Beurteilung der Akuten zellulären Abstoßung und der Akuten Tubulusnekrose bringt bereits die cytologische Zelldifferenzierung eine klare Diagnose (92, 105).

5.4. Diskussion der Verlaufsbeobachtungen

5.4.1. Erste postoperative Phase

Die erste Akute zelluläre Abstoßung tritt, nach den gemachten Beobachtungen, gehäuft zwischen dem 4. und 8. postoperativen Tag, die zweite Akute zelluläre Abstoßung zwischen dem 10. und 20. postoperativen Tag auf. Weitere Abstoßungskrisen zeigen keine zeitliche Schwerpunktsverteilung.

Die Akute Tubulusnekrose manifestiert sich postoperativ in einer fehlenden Transplantatfunktion. Infolge präoperativ bedingter Ischämie kommt die Transplantatfunktion um einige Tage bis zu mehreren Wochen verzögert in Gang.

Akute Abstoßungskrise und Akute Tubulusnekrose sind daher häufige, sich zeitlich überlappende Komplikationen der ersten postoperativen Phase.

Die Differentialdiagnose ist klinisch schwierig zu stellen, da beide Komplikationen eine Einschränkung der Transplantatfunktion bewirken. Die Serumkreatininkonzentration und die Ausscheidung als Funktionsparameter sind daher diagnostisch nur bedingt verwertbar. Erschwerend tritt hinzu, daß nach der Operation der Lokalbefund infolge Wundschmerz und Schwellung verschleiert werden kann. Die Differenzierung einer subklinisch oder asymptomatisch verlaufenden Abstoßung von einer Akuten Tubulusnekrose ist für das therapeutische Vorgehen jedoch von großer Bedeutung. Der Einsatz einer hochdosierten immunsuppressiven Therapie bei Akuter Abstoßung ist für das Transplantatüberleben entscheidend; sie erfordert allerdings aufgrund der massiven Nebenwirkungen eine klare Indikation. Die Akute Tubulusnekrose dagegen ist keiner speziellen Therapie zugänglich. Unter Basisimmunsuppression ist die Tubuluszellregeneration abzuwarten(55).

Die Bedeutung der differentialdiagnostischen Abgrenzung macht deutlich, daß die FNB sinnvollerweise am 3., spätestens am 4. postoperativen Tag vorgenommen und in 2 - 3-tägigen Abständen, bis zum Ende der 4. postoperativen Woche, wiederholt durchgeführt werden sollte (58).

5.4.2. Beobachtungen an Einzelfällen

Jeder Transplantationspatient zeigt eine individuelle Reaktion auf das allogene Nierentransplantat. Abhängig von der immunologischen Abwehrkraft, von der Immunogenität des Transplantates, von der Effektivität applizierter immunsuppressiver Substanzen und deren Verträglichkeit sowie vieler anderer, teils bekannter, teils unbekannter Imponderabilien reagiert der Empfänger in ihm entsprechender Weise. Der Verlauf des einen Transplantationspatienten ist mit dem des anderen nicht vergleichbar, wie sich bei der Transplantation der beiden Nieren eines Spenders auf zwei verschiedene Empfänger wiederholt zeigte. Dies erfordert eine individuell abgestimmte Therapie des Einzelpatienten. Die FNAC liefert dazu wichtige Information(48, 49, 50, 51).

Die Verlaufsbeobachtungen der exemplarisch dargestellten Patienten F.H. und K.N. sowie der Verlauf der anderen 46 Patienten machen folgendes deutlich:

- Die Akute zelluläre Abstoßung kann, ausgehend von einer beginnenden Abstoßung in der FNAC, bereits nach 1 Tag Grad 2 - 3 erreicht haben.
- Bei rechtzeitig einsetzender, wirksamer Therapie können auch massive zelluläre Infiltrate innerhalb von 24 Stunden bis auf eine geringe basale Restinfiltration verschwunden sein.
- Die Akute zelluläre Abstoßung zeigt feinnadelbiopsisch eine massive Zellfluktuation in kurzen zeitlichen Intervallen mit zunehmender Tendenz bei Intensivierung der Abstoßung und in abnehmender Tendenz bei deren Beherrschbarkeit.
- Diese Zellfluktuationen treten in der FNAC bei 1-tägiger oder zwei-tägiger Kontrolle deutlich in Erscheinung.
- Der Vergleich der aktuellen FNAC-Präparate mit den Präparaten des Vorbefundes erlaubt eine Verlaufsbeurteilung, erhärtet die Zuverlässigkeit und erlaubt eine Aussage zu der sich abzeichnenden Tendenz.
- Die bei einer rückläufigen Abstoßungsreaktion in Zunahme begriffenen, geschädigten Tubulus- und Endothelzellen sind im Sinne einer abstoßungsbedingten Schädigungsfolge zu werten.

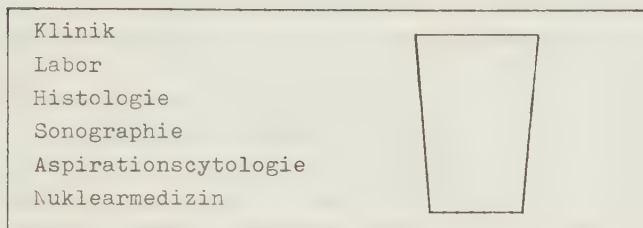
- Die FNAC zeigt häufig bei nicht ausreichend therapierter Abstoßung eine persistierende zelluläre Infiltration, obwohl die Transplantatfunktion und die klinische Symptomatik bereits unauffällig sind.
- Die subklinisch verlaufende Akute Abstoßung wird häufig verkannt. Die Gefahr besteht darin, daß die immunsuppressive Therapie zu einem Zeitpunkt begonnen wird, zu dem das Transplantat bereits massiv geschädigt sein kann.
- Die kontinuierliche Verlaufsbeobachtung erlaubt ein gezieltes Einsetzen der Immunsuppressiva in hochdosierter Form und gibt deren Wirksamkeit auf die Abstoßung wieder (31, 52, 53, 55, 58, 68).
- Die diagnostizierte AR Grad 3 spricht meist, auch bei vorübergehendem Rückgang der Zellinfiltrate unter Therapie, für die Irreversibilität der Transplantatschädigung.
- Die Akute Tubulusnekrose ist, auch bei länger andauernder Funktionslosigkeit des Transplantates, als reversibel zu betrachten.

5.5. Diskussion der Wertigkeit der FNAC

Die Diagnostik auftretender Komplikationen nach allogener Nierentransplantation basiert auf Mehrpunkt-Untersuchungen (65). Bei Kenntnis der Prädispositionszeitpunkte der entsprechenden Komplikationen bildet die klinische Symptomatik in Verbindung mit den Laborparametern den Grundstein. Aussagen zur Transplantatperfusion und glomerulären Filtration sind durch nuklearmedizinische Untersuchungen zu erbringen. Die Sonographie wird vorwiegend in der Diagnostik postrenaler Abflußhindernisse mit Stauung sowie zum Nachweis von Lymphozelen, Hydrozelen und Hämatomen eingesetzt. Histologische und neuerdings auch cytologische Methoden kommen in der Differentialdiagnostik der Abstoßungsreaktionen zur Anwendung; sie erbringen eine spezifische Aussage zu den im Transplantat ablaufenden morphologischen Veränderungen.

Die Schwerpunktverteilung des Screeningprogrammes am Transplantationszentrum München im Hinblick auf ihre Wertigkeit gibt folgende Darstellung.

Diagnostik nach Nierentransplantation
Versuch einer Wertigkeit unserer "Mosaiksteine"



Ausschnitt aus: Transplantationszentrum München
1976 - 1982 (Hrsg. W. Land) 1982

5.5.1. Wertigkeit im Vergleich: FNAC - Klinische Symptomatik

Klinische Kennwerte in der Diagnostik der Abstoßungsreaktion ergeben sich aus Störungen des Allgemeinbefindens, des Temperaturverhaltens und der Transplantatbeschaffenheit. Die ersten beiden Punkte gelten als allgemeine Krankheitszeichen, die bei einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten. Nach Nierentransplantation sind sie sowohl bei einer akuten Abstoßung, als auch bei einer, teilweise therapiebedingten, Virusinfektion zu beobachten. Die Differentialdiagnose dieser beiden Komplikationen ist jedoch von entscheidender Bedeutung für das therapeutische Vorgehen; bei Abstoßung ist die Immunsuppression höher zu dosieren, bei Virusinfektion ist die Immunsuppression zu reduzieren.

Die Transplantatbeschaffenheit läßt bei positivem Befund auf die Affektion des Organs schließen. In der ersten postoperativen Zeit ist der Lokalbefund jedoch häufig infolge Wundschmerz und Umgebungssödem schwerer beurteilbar.

Allgemeinbefinden, Temperatur und Lokalbefund sind daher als nicht spezifisch zu betrachten. Das Vorhandensein klinischer Symptome stellt somit eher ein Alarmsignal dar.

Beim Vergleich der FNAC-Befunde mit dem Nachweis klinischer Symptome am gleichen Tag zeigt sich nur in ca. 50 % eine sich entsprechende Konstellation. Diese Quote ergibt sich annähernd sowohl bei der Betrachtung der einzelnen FNB als auch bei der Betrachtung der Abstoßungskrisen in ihrem Beginn. Die Tatsache, daß in 44 % die Zeichen der Abstoßung feinnadelbiptisch um Tage früher erkannt werden konnten, läßt vermuten, daß die Manifestation klinischer Symptome bereits ein reifes Abstoßungsstadium anzeigt.

Nur in 7 % zeigte die FNAC ein falsch negatives Ergebnis bei bestehenden klinischen Symptomen. Ursächlich handelte es sich hierbei um 3, vorwiegend humorale Abstoßungskrisen, die feinnadelbiptisch nicht erfaßt werden sowie um eine Fehlbeurteilung.

5.5.2. Wertigkeit im Vergleich: FNAC - Histologie

Feinnadelaspirationscytologie und Histologie bearbeiten beide direkt aus dem Transplantat gewonnenes Zell- bzw. Gewebsmaterial. Mit der Feinnadelbiopsie werden ca. 20 µl Einzelzellen aspiriert, bei der Stanzbiopsie erhält man einen Gewebszylinder.

Das cytologische Ausstrichpräparat repräsentiert Parenchymzellen und Infiltrationszellen. Der histologische Gewebsschnitt zeigt eine Ebene durch das Transplantat.

Somit kann gesagt werden, daß die Transplantationscytologie lediglich einen Teilbereich der Transplantationshistologie erfaßt. Dieser beschränkt sich auf die Aussage zur zellulären Infiltration als auch auf die Beschaffenheit der Parenchymzellen. Die Aspirationscytologie bezieht sich daher auf die Diagnostik der zellulären Abstoßungsreaktion und Akuten Tubulusnekrose. Die Histologie erlaubt dagegen aufgrund der erhaltenen Gewebsintegrität eine Beurteilung der Organstruktur, sowie der anatomischen Funktionseinheiten, als da sind: das Gefäßsystem, das Tubulussystem, die Glomerula und das Interstitium (87, 124).

Der Vergleich der cytologischen mit den histologischen Befunden bezieht sich auf die Aussage beider Methoden zur zellulären Transplantatinfiltration und zur ischämischen Tubuluszellschädigung.

In ca. 92 % der Gegenüberstellungen wurde die FNAC-Diagnose der Akuten zellulären Abstoßung bzw. der Akuten Tubulusnekrose histologisch bestätigt. In 8 % führte die FNAC zu einem falsch negativen Ergebnis. Histologisch zeigte sich in allen Fällen eine humorale Abstoßung unterschiedlicher Schwere mit nur mäßiger zellulärer Komponente. Dieser Sachverhalt spricht für die hohe Zuverlässigkeit der FNAC.

Um möglichst genaue Vergleichsbedingungen zur quantitativen Aussage beider Methoden zu erzielen, wurden die cytologisch gewählten Abstoßungsgrade als auch deren Zwischenstufen den histologisch üblichen semiquantitativen Schweregradbeschreibungen gegenübergestellt. Die graduelle Abstoßungsbeurteilung beider Methoden entspricht sich in 79 %. In 13 % zeigt sich eine mäßige graduelle Divergenz, wobei die Zeichen der zellulären Abstoßung in der FNAC deutlicher zum Ausdruck kommen. Diese Beobachtung bestätigt die von P. Häyry gemachte Feststellung, nach der die FNAC die empfindlichere Methode darstellt, zelluläre Fluktuationen im Transplantat zu erfassen.

In der histologischen Beurteilung wurden die interstitiellen Infiltrate durch Plasmazellen, Lymphozyten, lymphoide Zellen, Lymphoblasten und selten Monozyten gebildet. Makrophagen, die in der FNAC als Anzeichen einer Abstoßung Grad 2 - 3, bzw. bei massivem Auftreten Grad 3 mit schlechter Prognose zu werten sind, wurden histologisch nicht differenziert.

Aussagen zur chronisch interstitiellen Transplantatnephritis, zur Transplantatvaskulopathie und Transplantatglomerulopathie sowie zur Rekurrenz vorbestehender Grunderkrankungen im Transplantat sind der Histologie vorbehalten (83, 124).

5.5.3. Wertigkeit im Vergleich: FNAC - Transplantatfunktion

Neben der klinischen Symptomatik zählt die Transplantatfunktion zu den wichtigsten Kriterien in der täglichen Diagnostik der Abstoßungsreaktion. Die mit der Transplantation einsetzende Funktionsaufnahme mit Diurese und kontinuierlich fallenden Serumkreatininwerten zeigt den zwar seltenen, jedoch unkomplizierten Verlauf an.

Eine ischämische Tubuluszellschädigung äußert sich in einem um Tage bis Wochen verzögerten Funktionsbeginn, d. h. Ausscheidung und Kreatinin sind als diagnostische Parameter nicht zu verwerten. Gerade in dieser Situation ist es wichtig, die in-situ ablaufenden Veränderungen zu kennen, um zum einen Immunsuppressiva zu sparen und zum anderen eine sich aufpropfende Abstoßung rechtzeitig zu diagnostizieren.

Die Gegenüberstellung von Transplantatfunktion und FNAC-Befund erfolgte bei insgesamt 54 Abstoßungskrisen. Es ist zu bemerken, daß die Abstoßungstherapie beim Einzelpatienten aufgrund der individuell geprägten Reaktionslage erheblichen Wirkungsschwankungen unterliegt. Daher geben die errechneten Mittelwerte von Serumkreatininkonzentration, Ausscheidung und Corrected Increment der Abb. 20, 21 und 22 den Verlauf nur annäherungsweise wieder (51).

Bei leichter Form der Abstoßung unter 3-tägiger hochdosierter Methylprednisolontherapie zeigte sich,

- daß das erhöhte Corrected Increment in der FNAC bei Abstoßungsbeginn mit einer schlechten Transplantatfunktion korreliert,
- daß unter Therapie die Abstoßungszeichen in der FNAC bereits innerhalb von 2 Tagen deutlich rückläufig sind, die Funktionsverbesserung jedoch mit einer 2 - 3-tägigen Verzögerung eintritt, was bedeutet, daß die FNAC zur Therapiekontrolle indiziert ist,
- daß mit dem Absetzen der Abstoßungstherapie eine geringfügige, kurzzeitige Nachschwankung im Sinne einer Verschlechterung zu beobachten ist, die sowohl in der Transplantatfunktion, als auch im Corrected Increment seinen Niederschlag findet.

Bei schwerer Form der Abstoßung unter ALG-Therapie, kombiniert mit Methylprednisolon zeigt sich,

- daß bei primär guter Transplantatfunktion eine Abstoßungsreaktion diese nur unwesentlich beeinflußt, die FNAC jedoch die Zellfluktuation im Transplantat darlegt,
- daß bei primär mittelmäßig funktionierendem Transplantat eine Abstoßungsreaktion bei erfolgreicher Therapie keine erheblichen Auswirkungen auf die Funktion hat; dagegen sind der Abstoßungsbeginn und der direkte Therapieeffekt in der FNAC ablesbar,
- daß bei primär schlechter Transplantatfunktion Serumkreatinin und Ausscheidung als Parameter der Abstoßungsdiagnostik ausfallen, die FNAC die Abstoßungskrise mit ansteigender und abfallender Tendenz jedoch deutlich anzeigt.

Bei Abstoßung unter Cyclosporin A-Basismedikation, therapiert mit Methylprednisolon, zeigen erste Beobachtungen,

- daß unter Cyclosporin A die Transplantatfunktion vergleichsweise später und langsamer einsetzt,
- daß daher, vielleicht aufgrund nephrotoxischer Nebenwirkungen, Kreatinin und Ausscheidung in den ersten beiden Wochen nach Transplantation nur eingeschränkt im Sinne einer Abstoßung wertbar sind,
- daß unter Cyclosporin A Therapie eine geringe zelluläre Infiltration während des gesamten Verlaufs zu beobachten ist und auch vergleichsweise vermehrt geschädigte Tubuluszellen in der FNAC nachgewiesen werden können,
- daß mit Überwinden der akuten Abstoßung in der FNAC auch eine Funktionsverbesserung eintritt.

Mit dem Medikament Cyclosporin A wurden am Transplantationszentrum München erstmals 8 Patienten behandelt. Die Beobachtung, daß unter dieser Medikation eine verstärkte Parenchymzellschädigung induziert wird, führte zu der Bezeichnung "brüchige Transplantatniere" im FNAC-Befund. In weiteren Untersuchungen gilt es, diese ersten Ergebnisse zu überprüfen (11, 12, 13, 14, 22, 23, 73).

6. Zusammenfassung

Die Einführung der Feinnadelbiopsie in die Diagnostik pathologischer Veränderungen nach allogener Nierentransplantation ermöglicht deren cytomorphologische Beurteilung.

1. Die FNB ist eine einfache, billige und schnelle Untersuchungsmethode. Sie ist risikoarm und kann daher in kurzen Abständen wiederholt durchgeführt werden.
2. Die FNAC erfaßt die akute zelluläre Abstoßungsreaktion und die akute Tubulusnekrose.
3. Sie erlaubt eine frühzeitige Diagnostik des Abstoßungsbeginns. Die Zeichen einer akuten zellulären Abstoßung sind in der FNAC bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome zu beobachten. Die Intensität der akuten zellulären Abstoßung ist aufgrund der im Transplantat vorherrschenden Zellpopulationen in 3 Schweregrade unterteilbar.
4. Wiederholt durchgeführte FNB lassen es zu, den Abstoßungsverlauf zu beurteilen und die Wirksamkeit der immunsuppressiven Therapie abzuschätzen.
5. Bei akuter Tubulusnekrose mit unzureichender oder fehlender Transplantatfunktion erlaubt die FNAC die Differentialdiagnose zur akuten Abstoßung.
6. Die FNAC zeigt aufgrund der Übereinstimmung mit dem histologischen Befund ein hohes Maß an Zuverlässigkeit.
8. Die FNAC ersetzt nicht die Stanzbiopsie mit Gewinnung einer Histologie, da sie nur einen Teilbereich der histologisch möglichen Diagnostik erfaßt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ALBERT, E.: Histokompatibilitätstestung und ihre klinische Relevanz. Transplantationschirurgie, herausgeg. v. R. Pichlmayr, Springer-Verlag 171-200, (1981)
- 2 ALBERT, E., SCHOLZ, S.: Das Haupthistokompatibilitätssystem (HLA) des Menschen: Serologie, Genetik und klinische Bedeutung. Immunforschung in Klinik und Labor. Fresenius Stiftung, 77-105, (1979)
- 3 ALBERT, E., SCHOLZ, S.: Transfusionsvorbehandlung von Empfängern. Transplantationszentrum München 1976-1982, herausgeg. v. W. Land 158-160, (1982)
- 4 ALBERT, F.W., KREITER, H., JUTZLER, G.A., TRAUT, G.: Praxis der Nierentransplantation Schattauer Verlag, Stuttgart, (1980)
- 5 ALEXANDRE, G.P.J., WONIGEIT, K., BUNZENDAHL, H.: Immunsuppression. Transplantationschirurgie, herausgeg. v. R. Pichlmayr, Springer-Verlag 212-228, (1981)
- 6 AKHTAR, M., ASHRAF ALI, M., OWEN, E.W.: Application of Electron Microscopy in the Interpretation of Fine-Needle Aspiration Biopsies. Cancer, Vol. 48, No. 11, (1981)
- 7 ASCHER, N.L., FERGUSON, R.M., HOFFMAN, R., SIMMONS, R.L.: Partial characterization of cytotoxic cells infiltrating sponge matrix allografts. Transplantation, Vol 27, No. 4, 254-259, (1979)
- 8 ASCHER, N.L., HOFFMAN, R., CHEN, S., SIMMONS, R.L.: Evidence for local helper and suppressor function at the site of allograft rejection. Surgery 88:274, (1980)
- 9 BEGEMANN, H.: Praktische Hämatologie. Thieme Verlag, (1982)

- 10 BINZ, H.,
WIGZELL, H.,
HÄYRY, P.: Correlation between specific cyto-
lysis and expression of idiotypic
receptors of allograft-infiltrating
cells.
Nature 259:401, (1976)
- 11 BORDES-AZNAR, J.,
TILNEY, N.L.: Cyclosporin A: A more specific
immunosuppressive agent?
Journal of Clinical Surgery, Vol. 1,
No. 1, 53-61, (1982)
- 12 BOREL, J.F.: Comparative study in vitro and in
vivo drug effects on cell-mediated
cytotoxicity.
Immunology 31:631, (1976)
- 13 BOREL, J.F.,
FEURER, C.,
GUBLER, H.U.: Biological effects of Cyclosporin A:
A new antilymphocytic agent.
Agents Actions 6:468, (1976)
- 14 BOREL, J.F.: Essentials of Cyclosporin A -
A novel type of antilymphocyte agent.
Pharmacol. Sciences 146-150, (1980)
- 15 BRENDDEL, W.: The clinical use of ALG.
Transpl. Proc. 3:280, (1971)
- 16 BRENDDEL, W.,
RING, J.,
SEIFERT, J.: Experimental and clinical aspects
of ALG.
Prog. Immunol. 5:245, (1974)
- 17 BRENDDEL, W.: Antilymphozytenglobulin heute.
Münchener Medizinische Wochenschrift
115:241, (1973)
- 18 BRENDDEL, W.,
SEIFERT, J.,
RING, J.: Die klinische Anwendung von Anti-
lymphozytenglobulin.
Münchener Medizinische Wochenschrift
35:117 (1975)
- 19 BRENDDEL, W.,
RING, J.: Chance and risk of antilymphocyte
globulin (ALG) in clinical practice.
Allergol. Immunopathology
Suppl. 3:205, (1976/77)
- 20 BREWER, D.B.: Renal Biopsy.
- 21 BRUN, C.: Atlas of Renal Biopsy
North and South America, Munksgaard,
W. B. Saunders Company, (1981)

- 22 CALNE, R.Y.,
WHITE, D.J.G.,
THIRU, S.: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 2:1323, (1978)
- 23 CALNE, R.,
HARDER, F.,
JOHNSON, R.,
LAND, W.,
MARGREITER, R.,
FICHLMAYR, R.,
SELLS, R.,
SLAPAK, M.: Cyclosporin A (CyA, OL 27-400) Clinical Studies in renal transplantation (European Multicentre Trial) Sandoz Ltd., Basel, Experimental Therapeutics Department, (1981)
- 24 CALNE, R.Y.: Immunosuppression - Adaptation of laboratory experience to clinical practice. Praxis der Nierentransplantation, herausgeg. v. Albert F.W. Schattauer Verlag 1980, 69-77
- 25 CARDOZO LOPES, L.: Atlas of Clinical Cytology. Department of Haematomorphology and Clinical Cytology, Medical Clinic Leiden University, Verlag Chemie, Pappelallee 3, Weinheim 13-52, (1982)
- 26 CHATTERJEE, S.N.,
GERSHWIN, M.E.,
ECKLES, D.: Characterisation and alteration of lymphocyte subpopulations in renal allograft recipients. Transplantation Proceedings, Vol. 11, No. 1, (1979)
- 27 COHEN, B.: Eurotransplant Report 1978, Leiden
- 28 COHEN, B.: Eurotransplant Manual, Leiden 1979
- 29 COHEN, B.: Annual Report, Leiden 1981
- 30 DE VOGT, H.J.,
RATHERT, P.,
BEYER-BOON, M.E.: Praxis der Urinarycytologie. Springer Verlag, 1979
- 31 DUNN, D.C.,
WHITE, D.J.G.,
HEBERTSON, B.M.,
ROLLES, K.: Detrimental effect of steroids on Cyclosporin A-induced prolonged allograft survival. Transplantation Proceedings, Vol 12, No. 2, 335-338, 1980
- 32 Dunnill, M.S.: Histopathology of rejection in renal transplantation. In: Morris P.J. ed. Kidney transplantation. Principles and practice 225-249, (1979)

- 33 DUTZ, H.: Nierendiagnostik.
Gustav Fischer Verlag, Jena 1972,
268-327
- 34 FISCHER, R.: Allgemeine Immunologie und Immun-
pathologie.
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie
und der Pathologischen Anatomie,
herausgeg. v. Eder M. und Gedigk P.,
Springer Verlag, 179-206, (1977)
- 35 EINHORN, J., Thin needle biopsy in the diagnosis
FRANZEN, S.: of thyroid disease.
Acta Radiol. (Stockholm) 58:321,
(1962)
- 36 EWALD, R.W.: Die direkte serologische Crossmatch-
Reaktion vor Nierentransplantation.
Praxis der Nierentransplantation,
herausgeg. v. Albert F.W., 41-52,
Schattauer Verlag, Stuttgart, (1980)
- 37 FERGUSON, R.M., In vitro generation of specific and
ANDERSON, S.M., nonspecific suppression of cell-
SIMMONS, R.L.: mediated cytotoxicity.
Transplantation Proceedings 9:919,
(1977)
- 38 FÜLGRAFF, G., Pharmakotherapie - klinische Pharma-
PALM, D.: kologie.
Gustav Fischer Verlag 1979, 292-294,
- 39 FRANZEN, S., Cytological diagnosis of prostatic
GIERTZ, G., tumor by transrectal aspiration biopsy.
ZAJICEK, J.: Br. J. Urol. 32:193, (1960)
- 40 Gebrauchsinformation - Azathioprin.
Deutsche Wellcome GmbH
- 41 Gebrauchsinformation - Methylpred-
nisolon, Prednisolon.
Hoechst AG, Frankfurt am Main
- 42 GOKEL, J.M., Persönliche Mitteilung
- 43 GOLUB, E. S.: Die Immunantwort.
Springer Verlag 1982, 36, 129,
- 43a GOEKEN, N. E., Kinetic Characteristics of Human
THOMPSEN, J. S.: Suppressor Cells.
Transplantation Proceedings, Vol. XI,
No. 4, (1979)

- 44 GOLDSTEIN, H.M.,
ZORNOZA, J.,
WALLACE, S.,
ANDERSON, J.H.,
BREE, R.L.,
SAMUELS, B.I.,
LUKEMAN, J.:
Percutaneous fine needle aspiration
biopsy of pancreatic and other ab-
dominal masses.
Radiol. 123:319, (1977)
- 45 HAMMER, C.,
LAND, W.,
CASTRO, L.:
Suppressor cell activity in human
reno-allograft recipients.
In: EDTA, (1981) (im Druck)
- 46 HAMMER, C.,
CHAUSSY, CH.,
BRENDL, W.:
Preformed natural antibodies in
animals and man.
Europ. Surg. Res. 5:162 (1973)
- 47 HAMMER, C.,
LAND, W.,
BULLINGER, W.,
BRENDL, W.:
Influence of ALG on suppressor lym-
phocytes in vitro and in vivo (kidney
grafts).
Europ. Surg. Res. 11:205 (1979)
- 48 HAMMER, C.,
LAND, W.,
MAYER, P.:
Fine needle aspiration cytology on
human kidney transplants under ALG
therapy.
Europ. Surg. Res. 13:78 (1981)
- 49 HAMMER, C.,
MAYER, P.,
BANTHLEN, F.,
KREUZER, E.,
LAND, W.:
Fine needle aspiration cytology, a
new tool to monitor the effect of
immunosuppressive therapy, on in situ
inflammation in human kidney grafts.
13. Tagung der Ges. Immunol. Luzern,
(1981)
- 50 HAMMER, C.,
Mayer, P.,
Kreuzer, E.,
Land, W.:
Feinnadelaspirationscytologie zur
Diagnose von Nierentransplantat-
abstoßung.
Langenbecks Arch. Chir. 355, 642,
(1981)
- 51 HAMMER, C.,
LAND, W.,
HILLEBRAND, G.,
RÖSSLER, E.:
Überwachung von Nierenabstoßungs-
reaktionen durch Feinnadelaspirations-
zytologie.
Chir. Forum 82, Langenbecks Arch.
Chir. Suppl. 1982, 17
(Hrsg. G. Weller), Springer Verlag
- 52 HAMMER, C.,
Kontrolle von Nierentransplantat-
abstoßungen.
Münchener Medizinische Wochenschrift
124 (1982) Nr. 43, 929-931

- 53 HÄYRY, P., Transplantat-Aspirationszytologie zur Überwachung von Nieren-Allo-transplantaten. Triangel Band 21, Nr. 4, 111-121, (1982)
- 54 HÄYRY, P., Monitoring of human renal allograft rejection with fine-needle aspiration cytology. Scand. J. Immunol. 13, 87-97, (1981)
VON WILLEBRAND, E.:
- 55 HÄYRY, P., Monitoring of allograft rejection by transplant aspiration cytology. Annals of Clinical Research 13, 264-287, (1981)
VON WILLEBRAND, E.,
AHONEN, J.,
EKLUND, B.,
LAUTENSCHLAGER, I.:
- 56 HÄYRY, P.: Immunbiology of transplant rejection. Annals of Clinical Research 13, 172-198, (1981)
- 57 HÄYRY, P., Transplant aspiration cytology in diagnostic evaluation of renal allografts. Transplantation Proceedings, Vol 13, No.3, 1575-1578, (1981)
VON WILLEBRAND, E.:
- 58 HÄYRY, P., Use of Fine-Needle Aspiration cytology of the in situ inflammatory response of kidney allograft rejection and the impact of glucocorticosteroids on the inflammation. Transplantation Proceedings, Vol 12, No. 2, 331-334, (1980)
VON WILLEBRAND, E.,
AHONEN, J.,
LINDSTRÖM, B.L.,
EKLUND, B.,
- 59 HÄYRY, P., Expression of HLA-ABC and -DR locus antigens on human kidney endothelial, tubular and glomerular cells. Scand. J. Immunol. 11, 303-310, (1980)
VON WILLEBRAND, E.,
ANDERSSON, L.C.:
- 60 HÄYRY, P., Allograft-infiltrating killer cells. Transplantation Proceedings, Vol. 9, No. 1, 691-693, (1977)
ROBERTS, P.J.:
- 61 HÄYRY, P., Methylprednisolon and renal allograft rejection in man. Impact of high vs low dose prophylactic methylprednisolone administration on the onset of first rejection episode. Impact of continous vs discontinous methylprednisolone administration on the first rejection episode.
VON WILLEBRAND, E.,
AHONEN, J.,
EKLUND, B.,
LINDSTRÖM, B.J.,
KAUSTE, A.:

- 62 HÄYRY, P.,
VON WILLEBRAND, E.,
SOOTS, A.: In situ effector mechanisms in rat kidney allograft rejection. III. Kinetics of the inflammatory response and generation of donor-directed killer cells. Scand. J. Immunol. 10, 95-108, (1979)
- 63 HÄYRY, P.,
SOOTS, A.,
VON WILLEBRAND, E.,
WIKTOROWICZ, K.: Compositions, subclass distribution and preliminary analysis of the function of host inflammatory cells infiltrating renal allografts during rejection. Transplantation Proceedings, Vol 11, No. 1, 785-789, (1979)
- 64 HECKNER, F.: Praktikum der mikroskopischen Hämatologie. Urban & Schwarzenberg, (1981)
- 65 HELD, E.,
EDMAIER, M. A.: Diagnostik bei Abstoßungsreaktionen. In: Praxis der Nierentransplantation (Hrsg. F.W. Albert) Schattauer Verlag, 175-190, (1980)
- 66 HEILMEYER, L.,
BEGEMANN, H.: Atlas der Klinischen Hämatologie. Springer Verlag, 1-77, (1978)
- 67 HEINTZ, R.,
ALTHOF, S.: Das Harnsediment. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 14-23, (1976)
- 68 HOITSMA, A. J.,
REEKERS, P.,
KREEFTENBERG, J. G.,
VAN LIER, H. J. J.,
CAPEL, P. J. A.,
KOENE, R. A. P.: Treatment of acute rejection of cadaveric renal allografts with rabbit antithymocyte globulin. Transplantation Vol 33, No. 1, (1982)
- 68a JAYAVANT, M.,
BRAUN, W. E.,
NOVICK, A.: Suppressor Cells in Human Renal Allograft Recipients. Transplantation Proceedings, Vol XI, No. 4, (1979)
- 69 KELLER, R.: Immunologie und Immunpathologie. Thieme Verlag, 227-234, (1981)
- 70 KOSS, L. F.: Thin needle aspiration biopsy. Acta Cytol. 24:1, (1980)
- 71 KRAUSE, P. H.: Morphologie der Abstoßungsreaktionen. In: Transplantationschirurgie (Hrsg. R. Pichlmayr), Springer Verlag, 267-296, (1981)

- 72 KUSCHINSKY, G.,
LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
und Toxikologie.
Georg Thieme Verlag, 246, (1976)
- 73 LAND, W.: Transplantationszentrum München
1976-1982
- 74 LAND, W.: Neuere Ergebnisse nach Nierentrans-
plantation unter Behandlung mit Cy-A
und kleinen Dosen Methylprednisolon.
Cyclosporin A Konferenz, Fa. Sandoz
Ltd. Basel, (1982)
- 75 LAND, W.: Current status of pancreas trans-
plantation.
I. Eurotransplant Winter Meeting,
Fügen, 1981
- 76 LAND, W.,
LANDGRAF, R.,
ABENDROTH, D: Simultane Transplantation von Niere
und Pankreas.
58. Tagung Verein Bayer. Chirurgen,
München, 1981
- 77 LAND, W.,
CASTRO, L.A.,
ILLNER, W.D.: Nierentransplantation bei Risiko-
patienten.
Bayer. Internist 4:15, (1982)
- 78 LEAPMAN, S.B.,
FILO, R.S.,
SMITH, E.J.,
SMITH, P.G.: In vitro effects of Cyclosporin A on
lymphocyte subpopulations.
1. Suppressor cell sparing by Cyclo-
sporin A.
Transplantation 30:404, (1980)
- 79 LENHARD, J.: Transplantationsimmunologie.
In: Immunologie (Hrsg. Vorleander K.)
Thieme Verlag 766-771, (1983)
- 80 LENHARD, J.: Die Abstoßungsreaktion nach Nieren-
transplantation.
In: Praxis der Nierentransplantation
(Hrsg. Albert F.W.) Schattauer Verlag
1980, 53-67
- 81 LOVELAND, B.E.,
MCKENZIE, I.F.C.: Which T cells cause graft rejection?
Transplantation Vol 33, No. 3,
217-221 (1981)
- 82 MARTIN, H.E.,
ELLIS, E.B.: Biopsy by needle puncture and as-
piration.
Ann. Surg. 92:169-181, (1930)

- 83 MIHATSCH, M.J.,
GUDAT, F.,
ZOLLINGER, H.U.: Morphologische Kriterien der Trans-
plantatabstoßung.
In: Praxis der Nierentransplantation
(Hrsg. Albert F.W.) Schattauer Verlag,
191-200, (1980)
- 84 MORRIS, P.J.,
TING, A.: The crossmatch in renal transplan-
tation.
Tissue Antigens 17:75 (1981)
- 85 NATUSCH, R.,
KETTLER, L.H.: Nierenbiopsie.
In: Nierendiagnostik (Hrsg. Dutz H.)
VEB Gustav Fischer Verlag,
268-327, (1972)
- 86 NEUMANN, R.,
RICKEN, D.: Grundprinzipien der immunsuppressiven
Therapie.
In: Immunologie (Hrsg. Vorlaender K.)
Thieme Verlag, 815-826, (1983)
- 87 NOLTENIUS, H.,
DITTRICH, P.: Atlas der Nierenbiopsie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
1-5, (1962)
- 88 OLBING, H.; Nierenbiopsie bei Kindern.
Springer-Verlag, Berlin, 10, (1979)
- 89 OPELZ, G.,
TERASAKI, P.I.: Improvement of kidney graft survival
with increased numbers of blood-
transfusions.
New England J. Med. 299:799 (1978)
- 90 OSTADAL, J.E.: Biopsie und Punktion.
Urban & Schwarzenberg, 345, (1974)
- 91 PAAVONEN, T.,
JÄRVELÄINEN, H.,
KONTIAINEN, S.,
HÄYRY, P.: Effect of Cyclosporin A on in vitro
proliferative activity and immuno-
globulin synthesis of isolated human
lymphoid cell subpopulations.
Inhibition of Ig-Synthesis by Cy-A
- 92 PASTERNAK, A.,
VIROLAINEN, M.,
HÄYRY, P.: Fine needle aspiration biopsy in the
diagnosis of human renal allograft
rejection.
J. Urol. 109:167-172, (1973)
- 93 PEDERSON, N.L.,
MORRIS, B.: The rate of formation and the com-
position of lymph from primary and
secondary renal allografts.
Transplantation 17:48, (1974)

- 94 PICHLMAYR, R., Transplantationschirurgie.
 COBURG, A.J.: Indikation zur Nierentransplantation.
 Springer-Verlag, 357-377, (1981)
- 95 PIATT, J.L., Interstitial mononuclear cell popu-
 LEBIEN, T.W., lations in renal graft rejection.
 MICHAEL, A.F.: Identification by monoclonal anti-
 bodies in tissue sections.
 J. Exp. Med. Vol 155, 17-30, (1982)
- 96 RING, J., Zum Risiko einer ALG-Therapie.
 SEIFERT, J., Mögliche Nebenwirkungen, Prophylaxe
 LOB, G., und Behandlung.
 LAND, W., Klin. Wochenschrift 51:487, (1973)
 COULIN, K.,
 BRENDDEL, W.:
- 97 RING, J., Improved compatibility of ALG-therapy
 SEIFERT, J., by application of aggregate free
 SEILER, F., globulin.
 BRENDDEL, W.: Intern. Arch. Allerg. Appl. Immunol.
 52:227, (1976)
- 98 ROBERTS, P.J., Sponge Matrix Allografts.
 HÄYRY, P.: Transplantation 21:437, (1976)
- 99 ROITT, J.M.: Leitfaden der Immunologie.
 Dr. Dietrich Steinkopf-Verlag
 205-207, (1977)
- 100 RYNASIEWICZ, J.J., Cyclosporin A: A randomized prospec-
 SUTHERLAND, D.E.R., tive clinical trial with comparison
 NAJARIAN, J.S.: to azathioprine, ALG in renal trans-
 plantation. Abstract.
 Presented at the Seventh Annual
 Scientific Meeting of the American
 Society of Transplant Surgeons,
 Chicago, 1981
- 101 SAKSELA, E., Morphological and functional characte-
 TIMONEN, T., rization of isolated effector cells
 RANKI, A., responsible for human natural killer
 HÄYRY, P.: activity of fetal fibroblasts and
 to cultured cell line targets.
 Immunol. Rev. 44:71-123 (1979)
- 102 SALAMAN, J.R., Non-specific Immunosuppression.
 MORRIS, P.J.: Tissue Transplantation.
 Clinical Surgery International
 Vol 3:60, (1982)
- 103 SCHUMACHER, K.: Therapeutische Suppression der
 immunologischen Abstoßungsreaktion.
 In: Praxis der Nierentransplantation
 (Hrsg. Albert F.W.) Schattauer Ver-
 lag 203-216, (1980)

- 104 SEILER, F.R.,
SEDLACEK, H.H.,
KANZY, E.J.,
LANG, W.:
Über die Brauchbarkeit immunologischer Nachweismethoden verschiedener Lymphozyten: Spontanrosetten, Komplementrezeptor-Rosetten und Immunglobulinrezeptoren.
Behring Institute, Research Communication No. 52, (1972)
- 105 SODERSTROM, N.:
Fine needle aspiration biopsy.
Stockholm, Almqvist & Wiksello (1966)
- 106 STARZL, T.E.,
WEIL, R.,
IWATSUKI, S.:
The use of Cyclosporin A and Prednisolone in cadaver kidney transplantation.
Surg. Gynecol. Obstet 151:17, (1980)
- 107 STEINMÜLLER, D.,
MORRIS, P.J.:
The immune response to a tissue allograft. Tissue Transplantation
Clinical Surgery International
Vol 3:14, (1982)
- 108 STEWART, F.W.:
The diagnosis of tumors by aspiration.
Am. J. Pathology 9:901, (1933)
- 109 STRANGFELD, D.:
Das Harnsediment.
In: Nierendiagnostik (Hrsg. Dutz H.)
VEB Gustav Fischer Verlag, 43-45 (1972)
- 110 STROM, T.B.,
TILNEY, N.L.,
PARADYSZ, J.M.,
BANCEWICZ, J.,
CARPENTER, C.B.:
Cellular components of allograft rejection. Identity, specificity and cytotoxic function of cells infiltrating acutely rejecting allografts.
J. Immunol. 118:2020-2026, (1977)
- 111 TAO, L.C.,
HO, C.S.,
MCLOUGHIN, M.J.,
MCHATTIE, J.D.:
Percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the pancreas: Cytodiagnosis of pancreatic carcinoma.
Acta Cytol. 22:215, (1978)
- 112 TAO, L.C.,
PEARSON, F.G.,
DELARUE, N.C.,
LANGER, B.,
SANDERS, D.E.:
Percutaneous Fine Needle Aspiration Biopsy.
I. Its value to clinical practice.
Cancer 45:1480-1485, (1980)
- 112a THOMAS, J.,
THOMAS, F.,
HOFFMANN, S.:
Macrophage-related suppressor cells in human renal transplant recipients.
Surgery 266-274, (1979)
- 113 TILNEY, N.L.,
GAROVVOY, M.R.,
BUSCH, G.J.,
GRAVES, M.J.,
CARPENTER, C.B.:
Rejected human renal allografts.
Transplantation Vol 28, No. 5,
421-426, (1979)

- 114 TING, A.,
MORRIS, P.J., HLA and Organ Transplantation.
Tissue Transplantation
Clinical Surgery International
Vol 3, 28-37, (1982)
- 115 VON WILLEBRAND, E.,
HÄYRY, P.: Composition and in vitro cytotoxicity of cellular infiltrates in rejecting human kidney allografts.
Cell. Immunol. 41:358-372, (1978)
- 116 VON WILLEBRAND, E.,
SCOTS, A.,
HÄYRY, P.: In situ effector mechanisms in rat kidney allograft rejecting.
I. Characterization of the host cellular infiltrate in rejecting allograft parenchyma.
Cell. Immunol. 46:309-326, (1979)
- 117 VON WILLEBRAND, E.: Fine-needle aspiration cytology of human renal transplants.
Clinical Immunology and Immunopathology 17:309-322, (1980)
- 118 VORLAENDER, K.O.: Praxis der Immunologie.
Thieme Verlag, 59-71, 487-496, 1976
- 119 WENDT, F.: Kleines Vademecum Hämatologicum.
Nordmark-Werke GmbH, Hamburg 1980
- 120 WILLIAMS, K.A.,
MORRIS, P.J.: The influence of bloodtransfusions on allograft survival.
In: Slavin S(ed) Organ transplantation - present state, future goals.
Elsevier North Holland, Amsterdam (in press)
- 121 WONIGEIT, K.: Transplantationsimmunologie.
In: Transplantationschirurgie (Hrsg. R. Pichlmayr), Springer Verlag 1981, 29-109
- 122 ZAJICEK, J.: Cancer mammae:
Punktionscytologiska resultat.
Nord. Med 69:354, (1963)
- 123 ZINKERNAGEL, R.M.,
DOHERTY, P.C.: MHC-restricted cytotoxic T-cells.
Adv. Immunol. 27:51-177, (1979)
- 124 ZOLLINGER, H.U.,
MIHATSCH, M.J.: Renal Pathology in Biopsy.
Springer Verlag, 1978, 4, 565,

- 125 ZORNOZA, J., Aspiration biopsy of discrete
SNOW, J., pulmonary lesions using a thin
LUKEMAN, J.M., needle.
LIBSCHITZ, H.J.: Radiol. 123:519, (1977)
- 126 ZORNOZA, J., Fine needle aspiration biopsy of
JONSSON, K., retroperitoneal lymphnodes and
WALLACE, S., abdominal masses.
LUKEMAN, J.M.: Radiol. 125:87, (1977)

Worte des Dankes

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Brendel für die Aufnahme am Institut sowie für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. vet. C. Hammer für die Betreuung meiner Arbeit und für die zahlreichen Anregungen zur Ausarbeitung der Methodik als auch zur Vertiefung der Thematik.

An Herrn Prof. Dr. med. W. Land ergeht mein Dank für die Zustimmung zur Einführung der Feinnadelbiopsie am Patienten sowie für die Überlassung der klinischen Daten.

Herrn Dr. Mayer und Herrn Dr. Banthien danke ich für die Durchführung der Feinnadelbiopsien.

Für die täglichen Hilfeleistungen bin ich den Mitarbeitern der Station H5 sowie den Damen des Labors der Chirurgischen Forschung, im besonderen Frl. Höbel, sehr dankbar.

LEBENS LAUF

Name: Rössler Erika, geb. Kreuzer
geboren: 15.02.1955 in Stöttwang
Vater: Kreuzer Ludwig, Landwirt
Mutter: Kreuzer Anna, geb. Mair
Ehemann: Rössler Werner, Diplom-Betriebswirt

Ausbildung: 1961-1967 Volksschule in Stöttwang
1967-1971 Realschule in Kaufbeuren
1971-1975 Gymnasium in Kaufbeuren
21.6.1975 Allgemeine Hochschulreife
1975-1976 Freiwilliges Soziales Jahr im Kreis-
krankenhaus Kempten
1976-1977 Schwesternhelferin im Städt. Kranken-
haus in München
1.4.1977 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
in München
3.4.1979 Ärztliche Vorprüfung
1.4.1980 Beginn der Doktorarbeit im Institut
für Chirurgische Forschung der LMU
11.4.1980 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
3.9.1982 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
8.11.1983 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11.11.1983 Approbation als Arzt

